

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER 4 - ISOXAZOLINE

Karl Josef Niklas

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0078

BEITRÄGE ZUR CHEMIE DER

4-ISOXAZOLINE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Fachbereichs Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Karl Josef Niklas
aus Starnberg

1975



1. Berichterstatter: Prof.Dr. R.Huisgen
2. Berichterstatter: Prof.Dr. R.Grashey
Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1975

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung von ...

Herrn Professor Dr. Carl ...

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung von ...

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung von ...

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung von ...

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung von ...

Die vorliegende Arbeit wurde mit Unterstützung von ...

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Rolf Huisgen

im Institut für Organische Chemie der Universität München in der Zeit vom November 1970 bis Juli 1974 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer danke ich aufrichtig für die mir stets erwiesene Unterstützung und großzügige persönliche Förderung.

Sehr verbunden bin ich den Herren Dr. M.Christl und Dr. H.G. Schlee für zahlreiche Ratschläge und Anregungen.

Herrn H.Huber und seinen Mitarbeitern danke ich für die Aufnahme der Spektren im physikalischen Labor. Frau M.Schwarz und Herrn H.Schulz sei für die Anfertigung der Mikroanalysen gedankt, ebenso Frau H.Augstein für ihre fleißige und zuverlässige Mitarbeit.

Besonders hervorheben möchte ich den tatkräftigen Einsatz von Frl. L.Steinmayer bei der graphischen Ausgestaltung sowie von meiner Schwester I.Niklas bei der Niederschrift dieser Arbeit. Auch ihnen gilt mein herzlicher Dank.

Nicht zuletzt sei meinen Kollegen im Arbeitskreis für die mir entgegengebrachte Hilfsbereitschaft gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung und Problemstellung

A. Die 1,3-Dipolare Cycloaddition	1
B. Cycloadditionen der Nitrone	2
C. Nitrone und Alkine	5
D. Zur Chemie der Azomethin-ylide	11

II. Darstellung und Umlagerungen der 4-Isoxazoline

A. 4-Isoxazoline als Ausgangsmaterial	14
1. Addukte des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids	14
2. Addukte des N-Methyl-C-phenyl-nitrons an Acetylen-carbonester	16
B. In situ-Bildung von Acylaziridinen aus Nitronen und Alkinen	17
1. trans-2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridin	17
2. trans-2-Benzoyl-1-phenyl-3-valeroyl-aziridin	19
C. Übergang eines Isoxazolins in ein Azomethin- ylid	20
D. Bildung von 4-Oxazolinen	24
1. 3-Methyl-2,5-diphenyl-4-oxazolin-4-carbon- säure-methylester	24
2. 2,3,5-Triphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure- methylester	26

	Seite
3. 2,3-Diphenyl-4-oxazolin-5-carbonsäure- methylester	27
E. Dimere Azomethin-ylide der 3,4-Dihydroisochinolin- Reihe	30
1. Aus 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]- isochinolin (28)	30
2. Aus 2-Phenyl(und 2-Methyl)-6,10b-dihydro-5H- isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure- methylester (5 und 27)	37
F. Mechanistische Probleme der stufenweisen Isomeri- sierung der 4-Isoxazoline	41
III. <u>1,3-Dipolare-Cycloadditionen der Azomethin-ylide</u>	
A. Isoliertes Azomethin-ylid als Ausgangsmaterial . .	57
B. Abfangreaktionen bei der Thermolyse von 4-Isoxazolinen	64
1. Mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (71) . .	65
2. Mit Alkenen	67
C. Aziridine als Ausgangsmaterial	75
D. 4-Oxazoline als Ausgangsmaterial	77
1. Addition an Acetylendicarbonsäure- dimethylester	77
2. Chemische Eigenschaften der Addukte	80
E. Azomethin-ylide aus Piperazin-Derivaten	85

	Seite
IV. <u>Ringöffnungen der 4-Isoxazoline in protischen Medien</u>	
A. Tautomerisierung zu Enamin- β -Ketonen	86
B. Spaltung über eine reversible säurekatalysierte Alkoholaddition	91
1. 6,10b-Dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (<u>4</u>) und sein 2-Phenyl-Derivat <u>5</u>	91
2. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-äthylester (<u>116</u>)	96
V. <u>Zur katalytischen Hydrierung der 4-Isoxazoline</u>	
A. Addukte des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids an Acetylen-carbonester	97
B. Addukte des N-Methyl-C-phenyl-nitrons an Acetylen-carbonester	101
VI. <u>Zur Lithiumalanat-Reduktion der 4-Isoxazoline</u>	
A. Addukte des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids	105
1. Propiolsäure- und Tetrolsäure-methylester-Addukt	105
a. Reduktion und Struktur der Produkte	105
b. Reduktion mit Lithium-aluminium-deuterid und Mechanismus	109
2. Phenylpropiolsäure-ester-Addukte	112
B. Addukte des N-Methyl-C-phenyl-nitrons	119

EXPERIMENTELLER TEIL

VII. Allgemeines

A. Physikalische Meßgeräte	123
B. Schichtchromatographie	123
C. Lösungsmittel	124
D. Ausgangsmaterialien	124

VIII. Cycloadditionen von Nitronen an Alkine

A. Dihydroisochinolin-N-oxid (<u>3</u>)	125
1. 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a] isochinolin-1-carbonsäure-methylester (<u>27</u>). .	125
2. 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a] isochinolin (<u>28</u>)	126
B. N-Methyl-C-phenyl-nitron	127
1. 2,5-Dimethyl-3-phenyl-4-isoxazolin-4-carbon- säure-methylester (<u>29</u>)	127
2. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbon- säure-methylester (<u>30</u>)	128
C. C-Benzoyl-N-phenyl-nitron (<u>31</u>)	128
1. trans-2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridin (<u>33</u>). .	128
2. trans-2-Benzoyl-1-phenyl-3-valeroyl-aziridin (<u>34</u>)	129
D. C,N-Diphenyl-nitron	130
1. 2,3,5-Triphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure- methylester (<u>39</u>)	130

2. 2,3-Diphenyl-4-oxazolin-5-carbonsäure-methylester (<u>40</u>)	132
--	-----

IX. Thermolysen von 4-Isloxazolinen

A. 3-Methyl-2,5-diphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure-methylester (<u>38</u>)	134
B. 4-Isloxazoline der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe. .	138
1. Kinetische Messung zur Lösungsmittelabhängigkeit der Umlagerung des 6,10b-Dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäuremethylesters (<u>4</u>) zum 2-(3,4-Dihydroisochinolinio)-3-oxidoacrylsäure-methylester (<u>8</u>) . . .	138
2. Dimere Azomethin-ylide und deren Folgeprodukte	139

X. Cycloadditionen der Azomethin-ylide

A. Azomethin-ylide der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe	143
1. An Acetylendicarbonsäure-dimethylester (<u>71</u>) . .	143
2. An Norbornen	150
3. Acenaphtylen	153
4. Fumarsäure-dimethylester	155
5. Erfolglose Versuche	156
B. Addition des trans-2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridins (<u>33</u>) an Fumarsäure-dimethylester	157
C. Umsetzungen von 4-Oxazolinen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (<u>71</u>)	159

	Seite
1. 2-Benzoyl-1-methyl-5-phenyl-3-pyrrolin- 2,3,4-tricarbonsäure-trimethylester (<u>91</u>)	159
2. 2-Benzoyl-1,5-diphenyl-3-pyrrolin-2,3,4- tricarbonsäure-trimethylester (<u>92</u>)	164
3. 2-Methoxalyl-1,5-diphenyl-3-pyrrolin-3,4- dicarbonsäure-dimethylester (<u>93</u>)	165
XI. <u>Ringöffnungen der 4-Isoxazoline in protischen Medien</u>	
A. 1-Phenacyliden-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (<u>106</u>).	169
B. Spaltung über eine reversible, säurekatalysierte Alkoholaddition	170
1. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinolytidenessigsäure- methylester (<u>109</u>)	170
2. Umsetzung von 2-Phenyl-1,10b-dihydro-5H-isox- azolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methyl- ester (<u>5</u>) mit schwefelsaurem Methanol	171
3. Umsetzung von 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazo- lin-4-carbonsäure-äthylester (<u>116</u>) mit schwe- felsaurem Äthanol	174
XII. <u>Katalytische Hydrierung der 4-Isoxazoline</u>	
A. 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochi- nolin-1-carbonsäure-methylester (<u>27</u>)	178
B. 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochi- nolin-1-carbonsäure-methylester (<u>5</u>)	180
C. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure- methylester (<u>30</u>)	180

	Seite
D. 2,5-Dimethyl-2-phenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (<u>29</u>)	182
XIII. <u>LiAlH₄-Reduktion der 4-Isioxazoline</u>	
A. 6,1ob-Dihydro-5 <u>H</u> -isoxazolo[3,2- <u>a</u>]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (<u>4</u>)	182
B. 2-Methyl-6,1ob-dihydro-5 <u>H</u> -isoxazolo[3,2- <u>a</u>]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (<u>27</u>)	186
C. 2-Phenyl-6,1ob-dihydro-5 <u>H</u> -isoxazolo[3,2- <u>a</u>]isochinolin-1-carbonsäure-alkylester (<u>5</u>)	187
D. 2-Phenyl-6,1ob-dihydro-5 <u>H</u> -isoxazolo[3,2- <u>a</u>]isochinolin (<u>28</u>)	193
E. 2,5-Dimethyl-3-phenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (<u>29</u>)	194
F. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-alkylester	195
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	199
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	202

I. Einleitung und Problemstellung

A. Die 1,3-Dipolare Cycloaddition

Cycloadditionen (Lit.1) sind im letzten Jahrzehnt als gleichberechtigter Reaktionstyp neben Substitutionen, Eliminierungen und Additionen getreten (Lit.2). Die 1,3-Dipolare Cycloaddition mit ihrer Variationsbreite für die Synthese fünfgliedriger Heterocyclen nimmt dabei einen hervorragenden Stellenwert ein (Lit.3).

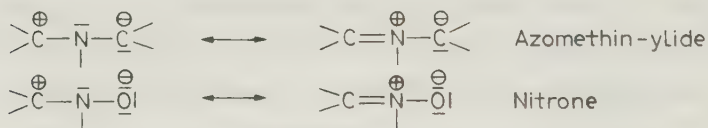
Ein 1,3-Dipol a-b-c mit Elektronensextett am Zentrum a und freiem Elektronenpaar an b addiert sich dabei unter Löschung der Formalladungen und gleichzeitiger Ausbildung zweier neuer σ -Bindungen an ein Mehrfachbindungssystem d=e.



Die 1,3-Dipolare Cycloaddition entspricht damit der Ringgrößen-Klassifizierung $3 + 2 \rightarrow 5$. Mechanistisch gehört sie zu den einstufigen Mehrzentrenprozessen. Geringe Lösungs- mittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten, stark negative Aktivierungsentropie und stereospezifische Addition unter Erhaltung der Konfiguration von 1,3-Dipol und Dipolarophil dokumentieren diesen Reaktionsablauf (Lit.3,4). Nach den Selektionsregeln von WOODWARD und HOFFMANN handelt es sich um eine ($\pi^4_s + \pi^2_s$) Cycloaddition, die thermisch symmetrie-

erlaubt ist (Lit.5). Der 1,3-Dipol tritt mit seinem Allyl-anion-Orbital in die Umsetzung ein, wie schon 1963 erkannt (Lit.3).

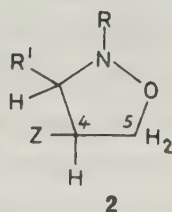
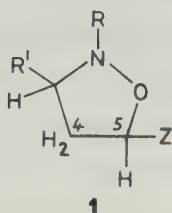
1,3-Dipole lassen sich bezüglich der in der Sextettformel enthaltenen Doppelbindung in zwei Klassen unterteilen (Lit.3), solche vom Propargyl-Allenyl-Typ und solche vom Allyl-Typ. Die Nitronen und Azomethin-ylide zählen dabei zu den 1,3-Dipolen vom Allyl-Typ, also zu solchen mit interner Oktettstabilisierung, ohne Doppelbindung in der Sextettschreibweise.



B. Cycloadditionen der Nitronen

Die Nitronen oder Azomethin-oxide sind seit 80 Jahren bekannt und mittlerweile eine gründlich untersuchte Verbindungsklasse. Obwohl Cycloaddukte mit Phenylisocyanat schon 1890 von BECKMANN entdeckt wurden (Lit.6), blieben die 1,3-Anlagerungen an Alkene und Alkine lange verborgen. Erst HUISGENs Konzept der 1,3-Dipolaren Cycloaddition (Lit.7) ließ eine entsprechende Reaktivität der Nitronen erwarten und führte zu zahlreichen Untersuchungen. HUISGEN, GRASHEY, HAUCK und SEIDL loteten in den folgenden Jahren den Mechanismus und den Anwendungsbe- reich dieser Cycloadditionen aus. Durch die Anlagerung der Nitronen an gewöhnliche und winkelgespannte Alkene (Lit.8a),

an Vinyläther (Lit.8b), an α,β -ungesättigte Carbonester und Nitrile (Lit.8c), an α,β -ungesättigte Dicarbonylverbindungen (Lit.8d) sowie an Heterokumulene (Lit.8e) wurde eine Vielzahl von Isoxazolidinen und anderen heterocyclischen Systemen zugänglich.



Bemerkenswert ist dabei die Regioselektivität der Nitron-Cycloadditionen. Elektronenreiche und elektronenarme monosubstituierte Olefine liefern nur die in 5-Stellung substituierten Isoxazolidine 1. Allerdings ist schon der Übergang von Acrylsäure-methylester zum Crotonsäure-methylester von vollständiger Umkehr der Additionsrichtung begleitet; jetzt entstehen die Isoxazolidin-4-carbonester (Lit.8c). Mit stark an Elektronen verarmten Dipolarophilen, beispielsweise dem Nitroäthylen, beobachtet man eine teilweise oder vollständige Umkehr der Additionsrichtung (Lit.9).

Propiolsäure-methylester tritt mit N-Methyl-C-phenylnitron zum Isoxazolin-4- und -5-carbonester im 58:42-Gemisch zusammen, während Dihydroisochinolin-N-oxid ausschließlich den 4-Carbonester liefert (Lit.10, siehe folg. Kap.C).

In den letzten Jahren hat die MO-Störungstheorie das Verständnis von Aktivitätsreihen der 1,3-Dipole und Dipolarophile angebahnt (Lit.11) und den Schlüssel zur Regioselektivität geliefert (Lit.12,13). Nitrone gehören zu den 1,3-Dipolen, bei denen beide HO-LU-Wechselwirkungen an der Orientierung beteiligt sind. Dabei tritt bevorzugt diejenige Additionsrichtung auf, bei der es zur Überlappung der Orbitale mit den größten Atomorbitalkoeffizienten von 1,3-Dipol und Dipolarophil kommt. Häufig, und zwar auch in der Nitron-Reihe, begünstigt die Wechselwirkung HO(1,3-Dipol)-LU(Dipolarophil) eine andere Orientierung als LU(1,3-Dipol)-HO(Dipolarophil). Hier bedarf es der Berechnung der beiden Terme der Störungsgleichung, die den beiden Wechselwirkungen entsprechen:

$$\Delta E = \frac{(c_a c'_d \beta_{ad} + c_c c'_e \beta_{ce})^2}{E_I} + \frac{(c'_a c_d \beta_{ad} + c'_c c_e \beta_{ce})^2}{E_{II}} \quad (1)$$

$$E_I = E_{\psi_2} - E_{\psi_B} = \text{HO(1,3-Dipol)-LU(Dipolarophil)}$$

$$E_{II} = E_{\psi_A} - E_{\psi_3} = \text{HO(Dipolarophil)-LU(1,3-Dipol)}$$

Die Atomorbitalkoeffizienten von HO und LU werden mit c und c' bezeichnet. β_{ad} und β_{ce} sind die σ -Resonanzintegrale der beiden neuen σ -Bindungen des Schemas von S.1; β ist eine Funktion des Abstands und der Natur der beteiligten Atome.

BASTIDE (Lit.12) und HOUK (Lit.13) haben solche Koeffizienten für HOMO und LUMO von 1,3-Dipolen und Dipolarophilen mit CNDO/2 berechnet. Allerdings gibt es nur für den hypothetischen Grundkörper der Nitrone, $\text{H}_2\text{C}=\text{NH}-\bar{\text{O}}$, solche Daten, nicht für

die substituierten Typen, über die Erfahrungsmaterial vorliegt. Immerhin bemühten sich HOUK et al. (Lit.9,13) um eine qualitative Deutung der Orientierungsphänomene. Dementsprechend begünstigt nach Abb.1 für die Nitron-Addition die LU(1,3-Dipol)-LU(Dipolarophil)-Wechselwirkung eindeutig die Bildung des 5-substituierten Addukts 1. Die HO(1,3-Dipol)-LU(Dipolarophil)-Wechselwirkung hingegen fördert in geringerem Maß die Bildung des 4-substituierten Addukts 2. Erst bei stark elektronen-verarmten Dipolarophilen liegt die Energie der Grenzorbitale so niedrig, daß die zuletzt genannte Wechselwirkung erheblich stärker und damit produktbestimmend wird. Als Beispiele für derartige Dipolarophile seien Propiolsäure-ester, Cyanacetylen und Nitroäthylen genannt.

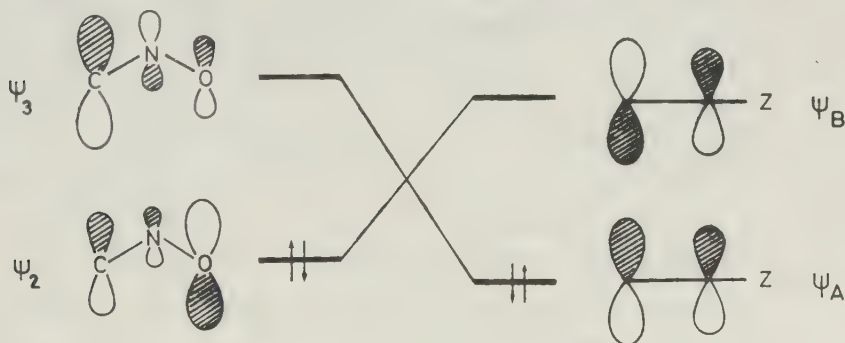
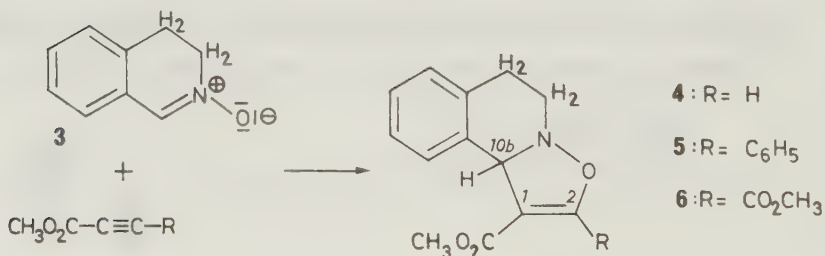


Abb.1. Wechselwirkung der Grenzorbitale eines Nitrons mit den Grenzorbitalen eines elektronenarmen Olefins

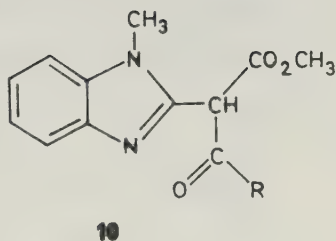
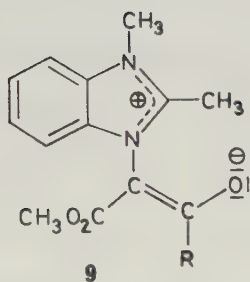
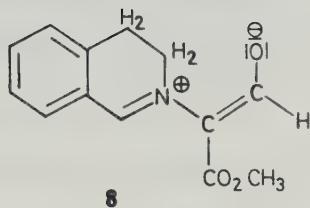
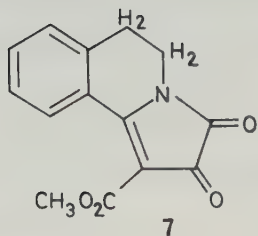
C. Nitrone und Alkine

Acetylene reagieren rascher als die konstitutionell entsprechenden Olefine mit Nitronen. Die Addition an Alkine

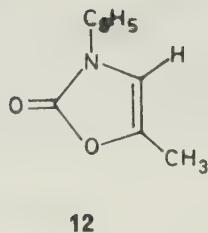
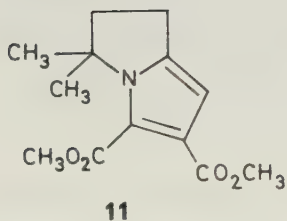
zu 4-Isoxazolinen verläuft jedoch weniger glatt. HUISGEN und SEIDL (Lit.10,14) gelang es, die ersten Vertreter dieser Verbindungsklasse darzustellen. Die Autoren wiesen dabei auf die Labilität und raschen Folgereaktionen der 4-Isoxazoline hin. Bei der Anlagerung von 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid (3) an verschiedene Acetylen-carbonester erhielten sie 4-Isoxazoline 4 und 5 in 83- bzw. 69-proz. Ausbeute. Die Vermutung, daß das Phenylpropioisäureester-Addukt 5 die Doppelbindung in 1,10b-Stellung trage (Lit.10), wurde von CHRISTL (Lit.15) als unzutreffend erkannt.



Anstelle des primär entstandenen Addukts 6 des Acetylen-dicarbonsäureesters isolierte man zu 39% das rote Pyrrolindion 7, dessen Struktur gesichert werden konnte (Lit.10). Auch Addukt 4 war thermisch labil. Kochte man es 15 Minuten in Essigester, so färbte sich die Lösung tiefrot. Beim Abkühlen kristallisierten 80% des orangefarbenen Isomeren 8. Die Struktur dieses in Substanz isolierbaren Azomethin-ylids wurde durch Reduktion (Lit.10) zu einem Bis-carbinol und dessen unabhängige Synthese bewiesen (Lit.15). Verbindung 8



R = H, CO₂CH₃



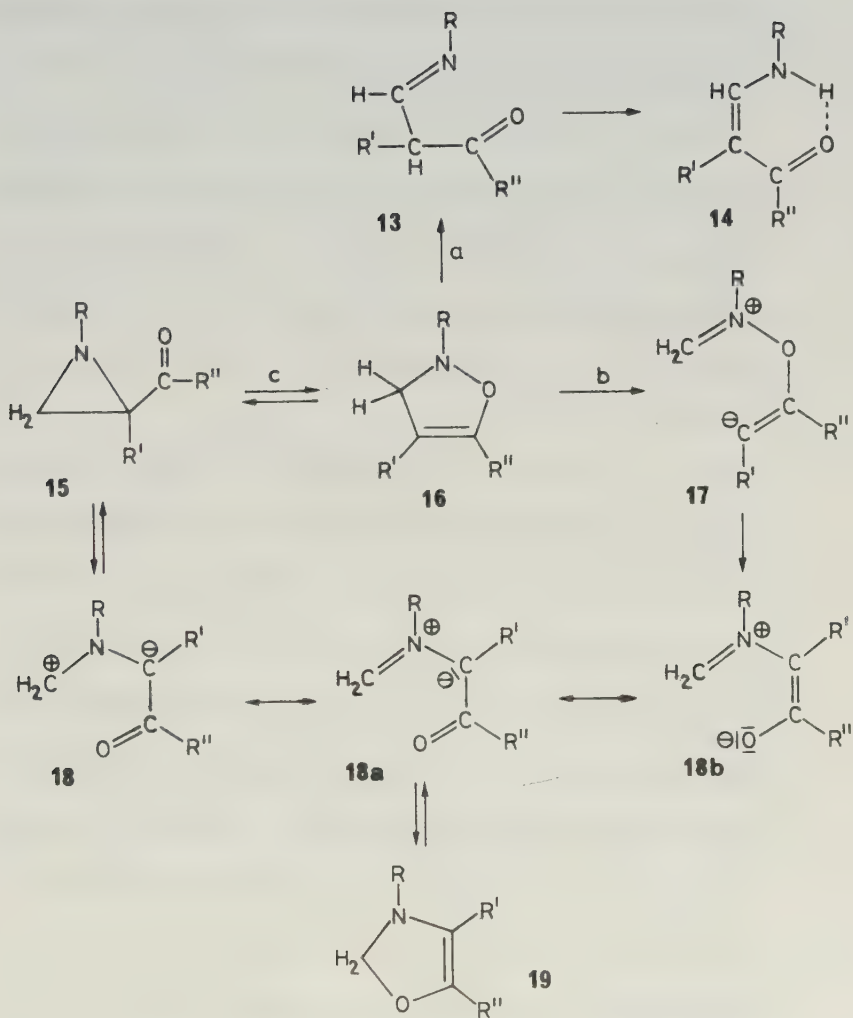
ist unseres Wissens das bisher einzige stabile und lagerfähige Azomethin-ylid, dessen CN-Bindung nicht Teil eines aromatischen Systems ist.

Auch in weiteren Literaturbefunden isolierte man an Stelle der erwarteten 4-Isoxazoline Folgeprodukte, oder aber die

primär erhaltenen Addukte unterlagen leicht thermischen Umlagerungen. TAKAHASHI und KANŌ (Lit.16) berichteten über die Bildung von Azomethin-yliden 9 bei der Addition von 1,2-Dimethyl-benzimidazol-3-oxid an Propiolsäureester und Acetylen-dicarbonssäureester. Verwendeten die Autoren 1-Methyl-benzimidazol-3-oxid, so erhielten sie die Umlagerungsprodukte 10 (Lit.17). Bei Reaktionen hetero-aromatischer Aminoxide mit Acetylen-carbonestern fanden ACHESON, BAILEY und SELBY, ausgehend vom Phenanthridin-N-oxid (Lit.18), sowie HUISGEN, SEIDL und WULFF, ausgehend vom Isochinolin-N-oxid (Lit.19), die zu 8 analogen Produkte mit Phenanthridin- oder Isochinolin-Gerüst. GRIGG (Lit.20) beschrieb die Anlagerung methylierter 1-Pyrrolin-N-oxide an einige Acetylen-carbonester. Je nach Struktur isolierte er dabei zu 10 analoge Pyrrolin-Derivate, während beim Erhitzen des 2,5,5-Trimethyl-1-pyrrolin-N-oxid-Addukts an Acetylendicarbonester das Pyrrol 11 entstand. GAGNEUX und GÖSCHKE hingegen erhielten bei der Thermolyse des 5-Methyl-2-phenyl-4-isoxazolin-3-ons das 4-Oxazolin-2-on 12 (Lit.21).

Welche Reaktionswege ergeben sich nun anhand der isolierten Reaktionsprodukte? An einem einfachen Modell seien die einzelnen Schritte aufgezeigt.

Die Bildung der zu 13 analogen Produkte, zum Beispiel 10, läßt sich über eine prototrope Ringöffnung zum β -Keto-imin formulieren. Das Auftreten des Pyrrolindions 7 ist ebenfalls über den Reaktionsweg a zu erklären. Der fünfgliedrige



Lactamring wird durch formale Methanolabspaltung aus dem zu 14 analogen Produkt geschlossen.

Wie kann man das Entstehen des Azomethin-ylids 18 deuten?

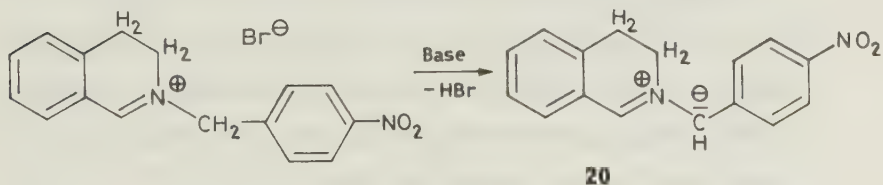
Die Isolierung von 8 sichert die 4-Isoxazoline als Ausgangspunkt der Umlagerung (Lit.10). Die japanischen Autoren diskutierten eine Ringöffnung von 16 zu 17; Platzwechsel am Oniumstickstoff unter Lösung der NO-Bindung soll anschließend zu 18 führen (Weg b, Lit.16). Als weitere Reaktionsmöglichkeit - sie ist im Schema nicht aufgeführt - zogen ACHESON, BAILEY und SELBY (Lit.18) eine Fragmentierung des Isoxazolins in die heterocyclische Base und ein Oxiren in Betracht; erneute Vereinigung der beiden Komponenten soll dabei zum isolierten Azomethin-ylid führen.

Eine 1969 erschienene Kurzmitteilung von BALDWIN, PUDUSSERY, QURESHI und SKLARZ belegte überzeugend die Richtigkeit des Reaktionswegs c (Lit.22). Durch geeignete Wahl der Substituenten gelang es, das Acylaziridin 15 als Zwischenstufe auf dem Weg von 16 nach 19 nachzuweisen. An Stelle des nicht isolierten 16, $R = \text{Mesityl}$ und $R', R'' = \text{Methoxycarbonyl}$, erhielten die Autoren bei der Nitron-Addition an Acetylenedicarbonester ein Acylaziridin 15, das sich in siedendem Toluol in das 4-Oxazolin 19 umlagerte. Addierte man N-tert.-Butylnitron an Methyl-butin-3-ol, so ging das primäre 4-Isoxazolin 16, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{H}$, $R'' = (\text{CH}_3)_2\text{COH}$, in 2 Stunden bei 78°C in das entsprechende Acylaziridin 15 über. Den Übergang von isoliertem 16 nach 19 beobachteten die Autoren für 16, $R = \text{tert.-Butyl}$, $R' = R'' = \text{Methoxycarbonyl}$. TARTAKOVSKII et al. erhielten bei der Addition von Nitronestern an Acetylene ebenfalls Acylaziridine (Lit.23); die nicht isolierten 4-Isoxazoline wurden dabei als Zwischenstufen vermutet.

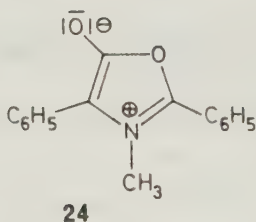
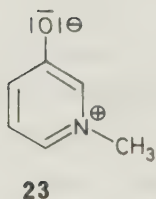
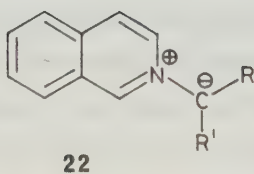
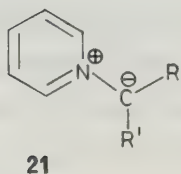
Die vielfältigen Umlagerungsprodukte machten es wünschenswert, weitere 4-Isioxazoline in Abhängigkeit von der Substitution zu untersuchen, um die nebeneinander ablaufenden Reaktionswege zu separieren und mechanistisch zu sichern. Darüber hinaus setzte ich mir das Ziel, das Verhalten der Isioxazoline gegenüber Säuren, katalytisch erregtem Wasserstoff und Lithiumaluminiumhydrid zu prüfen; vorausgehende Experimente (Lit.15) brachten unerwartete Abläufe an den Tag.

D. Zur Chemie der Azomethin-ylide

Azomethin-ylide und Nitrone (Azomethin-oxide) gehören beide zu den 1,3-Dipolen vom Allyl-Typ (Lit.3). Während die Nitrone als Alkylierungsprodukte der Oxime lange bekannt sind, führte das Konzept der 1,3-Dipolaren Cycloaddition erst 1963 zur Entdeckung der Azomethin-ylide. HUISGEN, GRASHEY und STEINGRUBER gelang es, aus dem N-(p-Nitrobenzyl)-3,4-dihydroisochinoliniumbromid mit Triäthylamin in Pyridin das Azomethin-ylid 20 freizusetzen. Das nicht isolierbare Ylid addiert sich in situ zu 69% an Fumarsäure-dimethylester (Lit.24).



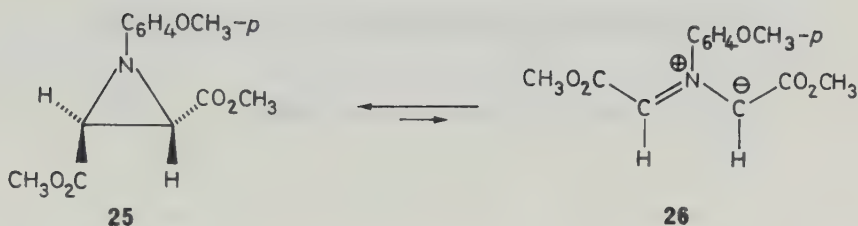
Zahlreiche Azomethin-ylide, bei denen die CN-Bindung Teilstück eines aromatischen Rings ist, wurden dargestellt und mit Dipolarophilen umgesetzt.



Neben den Pyridinium-yliden (21) (Lit.25,26) und Isochinolinium-yliden (22) (Lit.27-29) - man erhält diese Verbindungen aus den entsprechenden Hydrobromiden - sind als mesoionische Vertreter das Pyridinium-3-olat (23) (Lit.30) und das 3-Methyl-2,4-diphenyl-oxazolium-5-olat (24) (Lit.31) zu nennen.

Einen weiteren eleganten Weg zu nicht-aromatischen Azomethin-yliden bot die elektrocyclische CC-Ringöffnung von Aziridinen, die am Ringkohlenstoff Substituenten tragen, die negative Ladung stabilisieren können (Lit.32).

Als besonders ergiebiges Modell erwiesen sich dabei die cis, trans-isomeren Aziridin-dicarbonsäureester des Typs 25. Beim



Erhitzen über 100°C ließ sich eine kleine Gleichgewichts-konzentration des 1,3-Dipols 26 durch Addition an eine Vielfalt von Dipolarophilen nachweisen. Ein Ensemble kinetischer Methoden erlaubte neben dem Nachweis der Gültigkeit der WOODWARD-HOFFMANN-Voraussagen auch die Aufstellung eines kompletten Energiediagramms für das Vier-Komponenten-System der stereoisomeren Aziridine und Azomethin-ylide des Typs 25, 26 (Lit.33). Erstaunlich ist dabei die 22-23 kcal/mol betragende Tiefe der Energietröge, die den Azomethin-yliden zukommen. Trotzdem liegt der Energiespiegel der Azomethin-ylide noch um 8 kcal/mol über den ringgeschlossenen Aziridinen. Sehr gut stabilisierende Gruppen an den terminalen Zentren sind wohl für die Isolierbarkeit des Azomethin-ylids 8 verantwortlich, das von SEIDL bei der Thermolyse des 4-Isoxazolins 4 erhalten wurde. Cycloadditionen dieses Ylids waren bislang nicht bekannt. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit sollte es sein, mit dem stabilen 1,3-Dipol 8 Cycloadditionen auszuführen und analoge Azomethin-ylid-Zwischenstufen bei der Umlagerung der 4-Isoxazoline durch Cycloaddition nachzuweisen.

II. Darstellung und Umlagerungen der 4-Isloxazoline

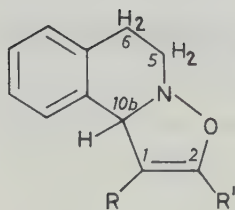
A. 4-Isloxazoline als Ausgangsmaterial

Zur Darstellung der 4-Isloxazoline bediente ich mich nach wie vor der Cycloaddition der Nitrone an die CC-Dreifachbindung, deren synthetisches Potential es auszuschöpfen galt. Inzwischen wurde ein zweiter Zugang zu den 4-Isloxazolinen in der Reaktion von Isloxazoliumsalzen mit Alkylmagnesiumhalogeniden oder Natriumborhydrid durch KANÖ et al. erschlossen (Lit.34).

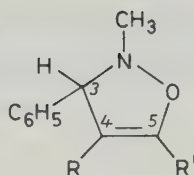
1. Addukte des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids

Tetrolsäuremethylester

Ebenso wie an Propiol- und Phenylpropionlsäure-methylester ließ sich 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid (3) auch an Tetrolsäuremethylester glatt addieren. Nach 10-tägiger Reaktion bei Raumtemperatur isolierte man zu 80% das farblose kristalline Addukt 27 (Lit.15). Die IR-Banden (KBr) der konjugierten Estergruppe und der Vinyläther-Doppelbindung bei 1677 und 1631/cm sowie die charakteristische Lage des 10b-Protons im NMR-Spektrum bei τ 4.20 (Singulett) weisen 27 als 4-Isloxazolin aus. Geht man vom gesicherten Addukt 4 aus (Lit.10) und vergleicht die beiden NMR-Spektren miteinander, so bestätigt sich die in 27 formulierte Orientierung. Die komplexen Multipletts der aromatischen Wasserstoffe sowie der 5,6-ständigen Methylenprotonen sind nahezu deckungsgleich.



	R	R'	
27	CO ₂ CH ₃	CH ₃	29
28	H	C ₆ H ₅	
5	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	30
4	CO ₂ CH ₃	H	



Phenylacetylen

Auch dieses weniger reaktive Dipolarophil ließ sich bei Raumtemperatur an 3 addieren. Niedrige Temperatur und längere Reaktionszeiten sind für die Darstellung der thermisch labilen 4-Isloxazoline von Vorteil. Nach 10 Tagen erhielt ich 71% farblose Nadeln des Addukts 28. Die Bande bei 1642/cm im IR-Spektrum (KBr) zeigt das Vorliegen einer Vinyläther-Doppelbindung. Im strukturell verwandten α -Methoxystyrol (Lit.35) liegt die entsprechende Bande bei 1638/cm.

Im NMR-Spektrum (Abb.2) erscheinen das 1- und das 10b-ständige Proton als AX-Spektrum mit $J_{1,10b} = 2.2$ Hz bei $\tau 4.70$ und 4.28. Dies weist auf die 2-Stellung des Phenylrests hin. Die Zuordnung des 10b-H geht aus dem Vergleich mit den Addukten 4, 5 und 27 hervor. Zudem gibt sich seine Nachbarschaft zum Stickstoff in einer Linienverbreiterung zu erkennen, die durch ^{14}N -Kern-Quadrupol-Relaxation verursacht wird. Die chemische Verschiebung des olefinischen Protons, $\tau 4.70$, spricht für die β -Stellung zum Enoläther-Sauerstoff; aus Inkrementen (Lit.36) berechnet ergibt sich $\tau 4.95$. Im Gegensatz dazu erscheint das 2-H in 4 bei $\tau 2.70$ (Lit.15). Das Auftreten des Benzoylkations ($m/e = 105$) im Massenspektrum mit der relativen Intensität von

18% des Molekülions ist ein weiteres Argument für die formulierte Orientierung.

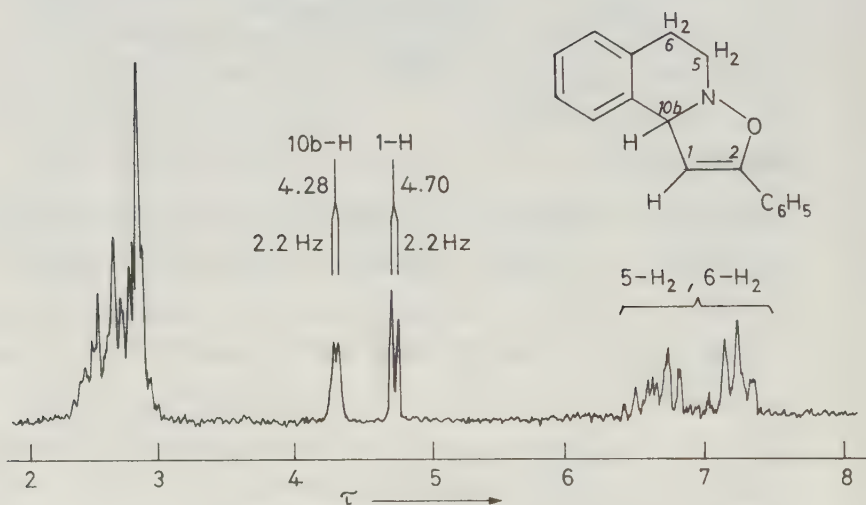


Abb.2. ^1H -NMR-Spektrum des 2-Phenyl-1,10b-dihydro-5H-isoxazolo-[3,2-a]isochinolin (28) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

2. Addukte des N-Methyl-C-phenyl-nitrons an Acetylen-carbonester

Während man bei der Addition des N-Methyl-C-phenyl-nitrons an Propiolsäure-methylester die bezüglich der Orientierung stellungsisomeren 4-Isoxazoline fast im gleichen Verhältnis erhält (Lit.10), verlief die Anlagerung dieses Nitrons an die entsprechenden methyl- und phenylsubstituierten Propiolsäureester richtungsspezifischer (Lit.15).

Aus der Reaktion mit Tetrolsäure-methylester (30 Stunden bei 70°C) gingen 90% des öligen Rohprodukts 29 hervor. Mit Phenylpropioisäure-methylester als Dipolarophil ließen sich bei 5-stündigem Erhitzen auf 80-90°C 77% des farblosen kristallinen Addukts 30 isolieren. Die IR-Banden der konjugierten Estergruppen und der Vinyläther-Doppelbindungen im Spektrum von 29 (Film) bei 1707 und 1660 sowie im Spektrum von 30 (KBr) bei 1716 und 1635/cm weisen die Addukte wiederum als 4-Isloxazoline aus. Auch die im NMR-Spektrum bei τ 5.11 (29) und bei τ 4.90 (30) auftretenden Singulett der 3-H entsprechen den formulierten Strukturen.

Die im Kapitel V beschriebenen Versuche zur katalytischen Hydrierung der 4-Isloxazoline beweisen die angeführte Additionsrichtung. Die gesicherten Hydrierungsprodukte 131, 133 bzw. 134 sind nur mit den 4-Carbonsäureestern 29 und 30 zu vereinbaren.

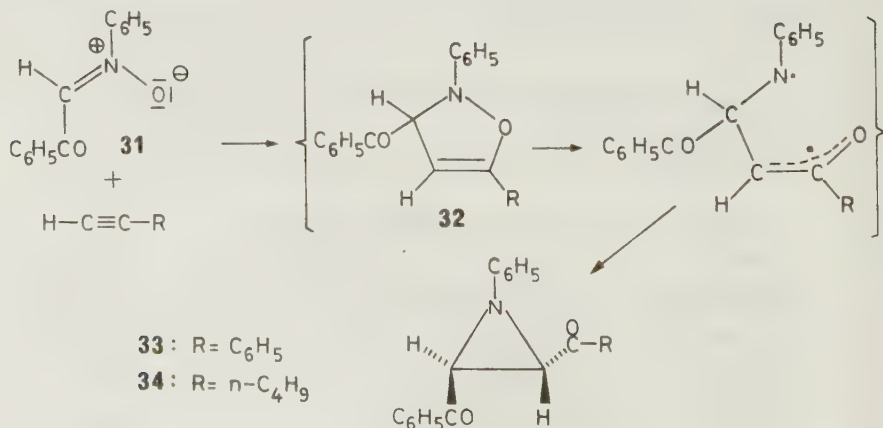
B. In situ-Bildung von Acylaziridinen aus Nitronen und Alkinen

1. trans-2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridin

Zum Nachweis der Aziridin-Zwischenstufe war es wünschenswert, ein bereits beschriebenes und strukturell gesichertes 2-Acylaziridin über das entsprechende 4-Isloxazolin zu erhalten. Das 2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridin 33 erschien als geeignetes Modell. Ich setzte das hochreaktive und regioselektive C-

Benzoyl-N-phenyl-nitron (31) (Lit.37) mit Phenylacetylen im Dunkeln unter Stickstoff bei Raumtemperatur um. Bereits nach 3 Stunden begann die Kristallisation. Nach 14 Stunden erhielt man 70% des Aziridins 33. Die Identifizierung erfolgte mit dem nach LUTZ et al. aus Dibenzoyl-dibrom-äthan und Anilin (Lit.38) unabhängig synthetisierten Präparat.

Eine Konfigurationszuordnung wurde von den Autoren nicht getroffen. TURNER, HEINE, IRVING und BUSCH (Lit.39) fanden in den N-Benzyl-, N-Cyclohexyl- und N-Methyl-dibenzoyl-aziridinen deutliche Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der cis- oder trans-ständigen Ringprotonen. Im Falle des N-Benzyl-trans-dibenzoyl-aziridins absorbieren die Ringprotonen bei τ 5.90, während sie im cis-Isomeren bei τ 6.62 erscheinen. Im isolierten Aziridin 33 liegt das Singulett der 2,3-ständigen Protonen bei τ 5.45; sie sollten demnach trans zueinander stehen.



2. trans-2-Benzoyl-1-phenyl-3-valeroyl-aziridin

Verwendete man 1-Hexin als Dipolarophil, so gelangte man, ausgehend von 31, in 65-proz. Ausbeute zum Acylaziridin 34. Das Produkt ist ebenso wie 33 lichtempfindlich und verfärbt sich am Tageslicht rasch braun. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die 2,3-ständigen Protonen als AX-Spektrum bei τ 6.26 und 5.66 mit $J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$. Ihre Lage bei so hohem Feld schließt eine 4-Isioxazolin-Struktur 32 oder eine 4-Oxazolin-Struktur (siehe Kap. II, C) aus. Eine versuchsweise Zuordnung der Protonen ergibt sich aus den bereits zitierten Daten von Di-benzoyl-aziridinen.

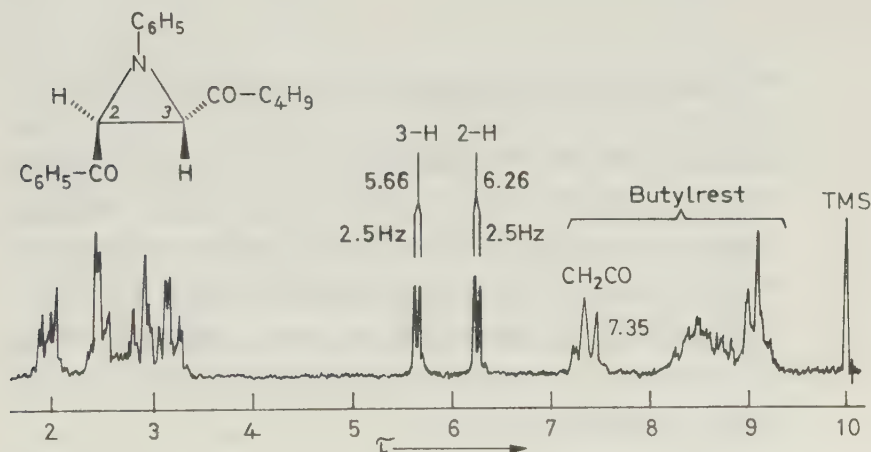


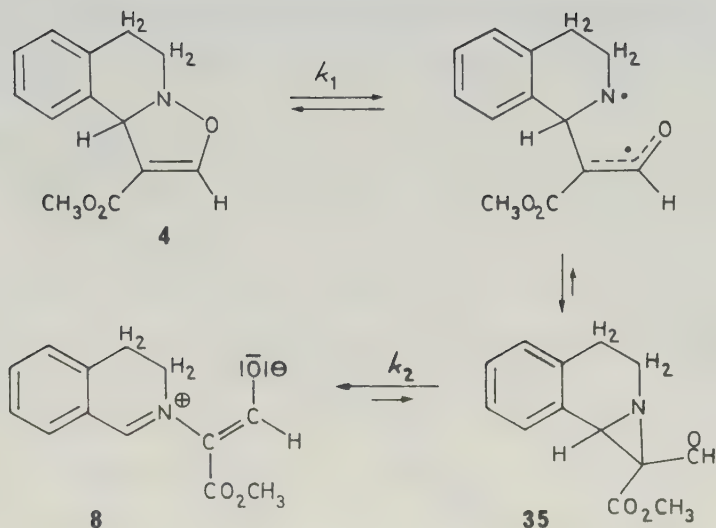
Abb. 3. ^1H -NMR-Spektrum des trans-2-Benzoyl-1-phenyl-3-valeroyl-aziridins (34) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Die zum Benzoylrest cis-vicinalen Protonen absorbieren im Bereich von τ 5.56-5.90. Das Dublett bei τ 5.66 ist somit wahrscheinlich dem 3-H zuzuordnen. Der beträchtliche Unterschied in den chemischen Verschiebungen der beiden Ringprotonen spricht für ihre trans-Stellung. Die zur Carbonylgruppe des Valeroylrests benachbarten Methylenprotonen erscheinen bei τ 7.35.

Die Bildung der 2-Acylaziridine 33 und 34 ist nur über die 4-Isoxazolin-Zwischenstufen 32 denkbar. Die bereits bei Raumtemperatur rasche Ringöffnung von 32 führt zu den isolierten Reaktionsprodukten.

C. Übergang eines Isoxazolins in ein Azomethin-ylid

Bei der Thermolyse des farblosen 4-Isoxazolins 4 blieb die Umlagerung auf der Stufe des roten isolierbaren Azomethin-ylids 8 stehen. Die Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität sollte weiteren Aufschluß über die Natur dieser Umlagerung geben. Die photometrische Geschwindigkeitsbestimmung erwies sich hierzu als geeignete Methode.



Ausgehend von einer 1.6 mM Lösung von 4 wurde mit Hilfe der Ampullentechnik die Extinktionszunahme bei 440 nm des entstehenden Azomethin-ylids 8 verfolgt. Die Geschwindigkeitskonstante wurde graphisch ermittelt aus der Steigung der Geraden beim Auftragen von $\frac{E_{\infty}}{E_{\infty} - E_t}$ gegen t (Abb.4), wobei E_{∞} die gemessene Endextinktion und E_t die Extinktion zur Zeit t ist. Als Solventien unterschiedlicher Polarität auf der E_T -Skala nach DIMROTH und REICHARDT (Lit.40) wählte man Acetonitril und Benzol. Unter k_1 sei die Bruttokonstante der Bildung von 35 aus 4 verstanden.

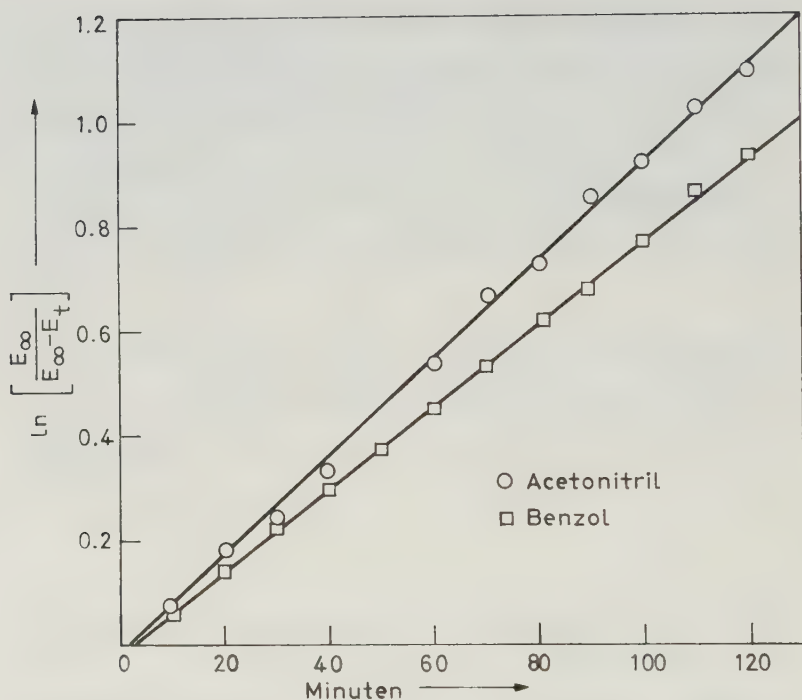


Abb. 4. Kinetik der Umlagerung des 6,10b-Dihydro-5H-isoxazolo-[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylesters (4) in Acetonitril und Benzol bei 60°C

Tab. 1. Geschwindigkeitskonstanten der Umlagerung von 4

Solvens	E_T (kcal/mol)	$\lambda_{\max}(\text{nm})$ von <u>8</u>	$k \cdot 10^{-4} (\text{sec}^{-1})$
Acetonitril	46.0	440 7828	1.65
Benzol	34.5	456 9490	1.33

Der geringe Einfluß der Lösungsmittelpolarität auf die Umlagerungsgeschwindigkeit $k_{\text{CH}_3\text{CN}}/k_{\text{C}_6\text{H}_6} = 1.24$ läßt folgende Aussagen zu:

1. Da die Reaktion nach der ersten Ordnung verläuft, müssen k_1 und k_2 von unterschiedlicher Größenordnung sein.

2. Für die Ringöffnung des Acylaziridins 35 zum Azomethin-ylid 8 wäre eine positive Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität zu erwarten. Wie die Daten zeigen, tritt dies nicht deutlich auf, daher gilt vermutlich: $k_2 \gg k_1$. Dementsprechend beobachtete man bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Umlagerung immer nur die Signale von 4 und 8. Das Aziridin 35 liegt nur in einer kleinen, mit den verwendeten Methoden nicht erfaßbaren Konzentration vor.

3. Das Fehlen einer Lösungsmittelabhängigkeit steht in Einklang mit der Homolyse der NO-Bindung im Rahmen des biradikalischen Reaktionsablaufs. Ein einstufiger sigmatroper Ablauf bleibt jedoch ebenfalls denkbar.

Um einen Gleichgewichtsanteil an 2-Acylaziridin oder 4-Oxazolin in der Lösung des Acylazomethin-ylids 8 zu entdecken, wurden die UV-Absorptionen von 8 in Solventien verschiedener Polarität gemessen. Das Auftreten der ringgeschlossenen Spezies wäre bevorzugt in unpolaren Lösungsmitteln zu erwarten; dementsprechend sollte die Extinktion der roten Farbe des Ylids gegenüber polareren Solventien vermindert sein. Tab.2 zeigt jedoch eher den umgekehrten Effekt. Polare Lösungsmittel führen zu einer Stabilisierung des Ylids im Grundzustand und damit zu einer hypsochromen Verschiebung

der beobachteten Bande. Die molare Extinktion der roten Farbe nimmt mit fallender Solvenspolarität zu. Ausnahmen bilden Diäthyläther und Dioxan.

Tab.2. Lichtabsorption des Azomethin-ylids 8 in verschiedenen Lösungsmitteln

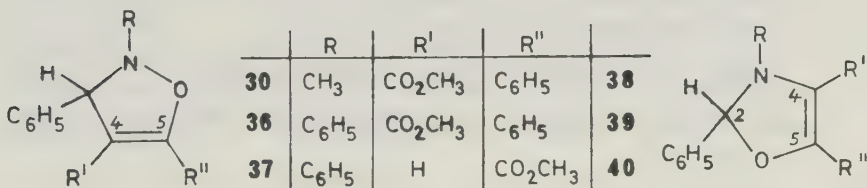
Lösungsmittel	E_T (kcal/mol)	$\lambda_{max}(nm)$	Extinktion ϵ
Wasser	63.1	385	4576
Äthanol	51.9	418	5900
Acetonitril	46.0	440	7828
Methylenchlorid	41.1	444	8410
Essigester	38.1	450	9100
Dioxan	36.0	450	8600
Diäthyläther	34.6	456	7175
Benzol	34.5	456	9490
Schwefelkohlenstoff	32.6	470	9750

D. Bildung von 4-Oxazolinen

1. 3-Methyl-2,5-diphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure-methylester

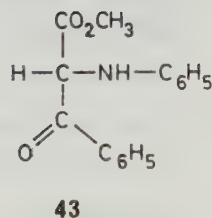
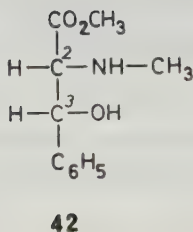
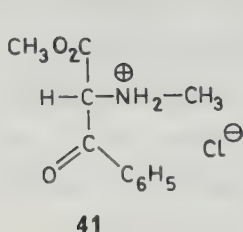
Das Isoxazolin 30 lieferte bei der Thermolyse in siedendem Mesitylen unter Feuchtigkeitsausschluß nach anschließender Hochvakuum-Destillation 77% des öligen, strukturisomeren 4-Oxazolins 38. Die NMR-Spektren von Produkt und Ausgangsmaterial unterscheiden sich nur in der Lage des jeweils

benzylständigen Protons auffällig. In 30 absorbiert das 3-H bei τ 4.90, das entsprechende 2-H im Oxazolin 38 bei τ 4.03. In verwandten Oxazolidinen mit nahezu identischer Substitution an C-2 erscheinen die 2-ständigen Protonen bei τ 4.09 bzw. 4.16 (Lit.41). Im Gegensatz zu den 4-Isloxazolininen zeigt das IR-Spektrum (Film) des Oxazolins 38 für die von Amino- und Äthergruppe flankierte Doppelbindung und die konjugierte Estergruppe nur noch eine breite intensive Bande bei 1705/cm. Die zusätzliche Konjugation mit dem Stickstoff ist für die höhere Frequenz der Vinyläther-Doppelbindung verantwortlich.



38 ließ sich als cyclisches Aminal leicht hydrolysieren. Behandeln mit verdünnter Salzsäure bei Raumtemperatur erbrachte zu 90% Benzaldehyd, der als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde. Das α -Aminoketon 41 wurde als zweites Bruchstück in Form seines Hydrochlorids isoliert; die Ausbeute betrug 92%.

In Gegenwart von Palladium-Aktivkohle nahm das frisch destillierte 38 vier Moläquivalente Wasserstoff auf. Der in 50-proz. Ausbeute erhaltene Aminoalkohol 42 weist im IR-Spektrum (KBr)



die Banden der N-H und O-H Valenzschwingung bei 3330 (scharf) und 3130/cm (breit) auf. Im NMR-Spektrum lassen sich zwei bei τ 6.64 als breites Singulett erscheinende Protonen durch Zugabe von D₂O leicht austauschen. 2-H und 3-H absorbieren als Dubletts bei τ 6.45 und 5.00 mit $J_{2,3} = 5.4$ Hz. Die chemische Verschiebung des 3-Protons zeigt dabei die gleichzeitige Nachbarschaft zum Phenylrest und zur Hydroxygruppe an (Lit.42).

Mit Hilfe von Natriumboratan in Methanol ließ sich das Hydrochlorid 41 in 42 überführen. Aufgrund der raschen Folgereaktionen des freien Aminoketons betrug die Ausbeute jedoch nur 10%. Die Bildung des Oxazolins 38 aus dem Isoxazolin 30 erfolgt ebenso wie die der Oxazoline in den nächsten Abschnitten nach der auf S.9 skizzierten Reaktionsfolge. Die vielstufige Umlagerung passiert also das Acylaziridin und das Azomethin-ylid.

2. 2,3,5-Triphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure-methylester

Bei der Anlagerung des C-Benzoyl-N-phenyl-nitrons an Phenylacetylen bzw. an 1-Hexin hatte man Acylaziridine erhalten.

Bei den Cycloadditionen des C,N-Diphenyl-nitrons an Acetylen-carbonester wurden dagegen an Stelle der 4-Isloxazoline 36 und 37 bereits in situ die 4-Oxazoline 39 und 40 gebildet.

Aus der Reaktion des C,N-Diphenyl-nitrons mit Phenylpropiol-säure-methylester in trockenem siedendem Essigester gingen nach Hochvakuum-Destillation des öligen Rohprodukts 81% des Oxazolins 39 hervor. Setzte man die Komponenten bei Raumtemperatur um, so ließ sich NMR-spektroskopisch ebenfalls nur die Bildung von 39 beobachten. Es ist erstaunlich, wie glatt die vielstufigen Reaktionsfolgen durchlaufen werden. Das primär entstehende 4-Isloxazolin 36 war nicht nachweisbar. Die charakteristische breite und intensive IR-Bande (CCl_4) bei $1706/\text{cm}$ und das Singulett des 2-Protons bei $\tau 3.47$ im NMR-Spektrum weisen das Reaktionsprodukt als 4-Oxazolin aus. Analog zu 38 ließ sich 39 salzsauer hydrolysieren. Neben Benzaldehyd (64%) erhielt man das kristalline α -Aminoketon 43 zu 59%.

IR-Banden (KBr) bei 1740 und $1684/\text{cm}$ gehen auf die Ester- und die Arylketongruppe zurück. Bei $3360/\text{cm}$ (scharf) liegt die Bande der N-H Valenzschwingung.

3. 2,3-Diphenyl-4-oxazolin-5-carbonsäure-methylester

Bei der Reaktion des C,N-Diphenylnitrons mit Propiolsäure-methylester in siedendem Benzol gelangte man zum kristallinen 4-Oxazolin 40 in 40-proz. Ausbeute. In etwa gleicher Ausbeute erhielt man das Produkt, als die Ausgangsmaterialien bei 6°C ohne Lösungsmittel miteinander reagierten.

Die spektroskopischen Daten lehren, daß sich in 40 anders als in 38 und 39 die Methoxycarbonylgruppe in der 5-Position befindet. Im IR-Spektrum (KBr) tritt neben der Schwingung der CC-Doppelbindung bei 1685/cm eine weitere intensive Bande bei 1632/cm auf, die für Enamin- β -carbonester typisch ist. Wie aus den Spektren von 38 und 39 ersichtlich, erscheinen α -Enamincarbonestergruppen bei höheren Wellenzahlen. Die Aminaddukte an Acetylen-dicarbonester belegen diesen Sachverhalt (Lit.43). Im NMR-Spektrum liegen die Signale

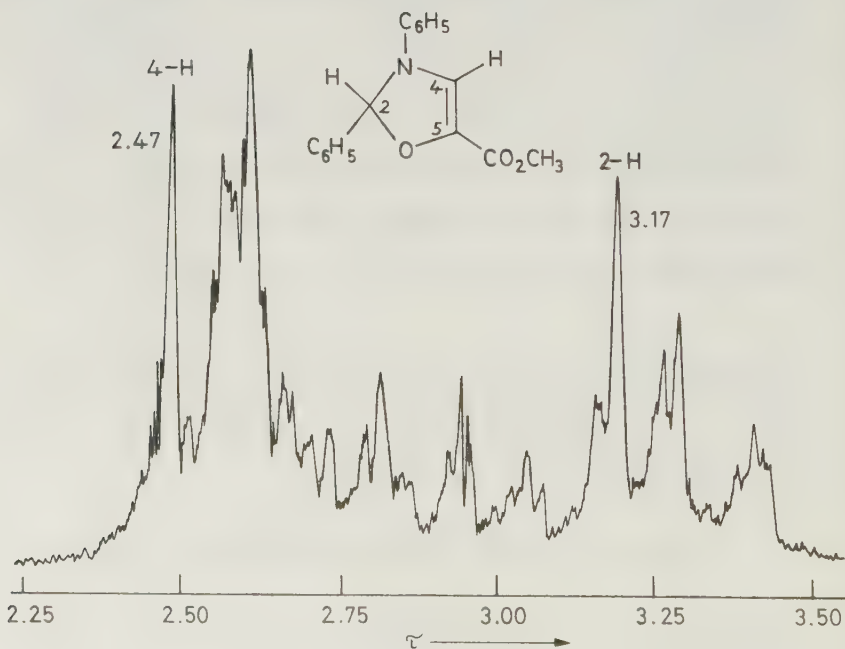
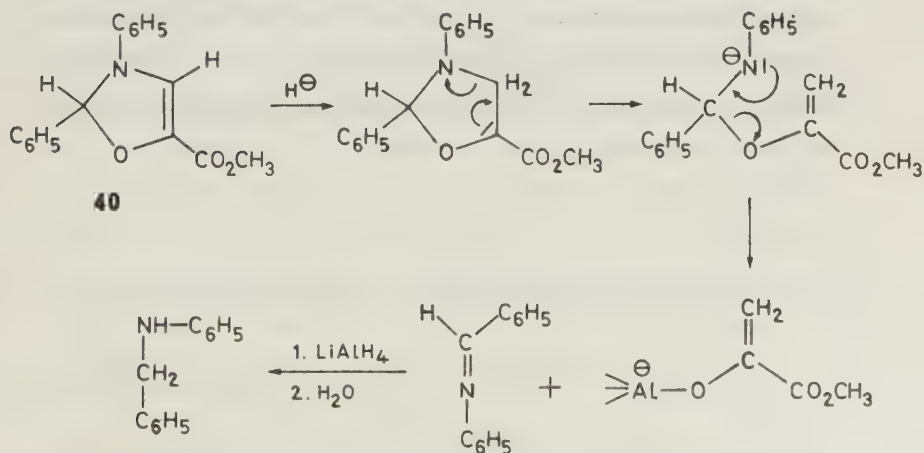


Abb.5. Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 2,3-Diphenyl-4-oxazolin-5-carbonsäure-methylester (40) bei 60 MHz in CDCl_3

des benzylständigen und des olefinischen Protons im Bereich der aromatischen Wasserstoffe. Dehnt man diesen Bereich (Abb.5), so weisen nur die überlagerten, aber scharfen Singulets bei τ 3.17 und 2.47 keine Feinstruktur auf. Ordnet man das Signal bei τ 3.17 aus Analogiegründen dem 2-H zu, so ist die chemische Verschiebung des olefinischen Protons bei 2.47 nur mit seiner α -Stellung zum Enaminstickstoff zu vereinbaren. Die empirischen Regeln zur Abschätzung der chemischen Verschiebungen von Vinylprotonen lassen für das 4-H τ 2.53 erwarten (Lit.36).

Entsprechend der 4-Oxazolin-Struktur läßt sich auch 40 sauer hydrolysieren. Neben 61% Benzaldehyd war jedoch kein zweites definiertes Bruchstück faßbar. Reduzierte man 40 mit LiAlH_4 , so erhielt man nach dickschichtchromatographischer Reinigung zu 45% das N-Benzyl-anilin, das anhand des authentischen Präparats (Lit.44) gesichert wurde. Die Bildung des Amins läßt sich folgendermaßen deuten:



Nucleophiler Angriff eines Hydridions am α,β -ungesättigten Carbonester (entsprechend der LiAlH_4 -Reduktion der 4-Isoxazoline, Kap. VI) führt zur Öffnung des heterocyclischen 5-Rings. Spaltung des Aminoäther-Systems, Weiterreduktion und Hydrolyse liefern dann das isolierte Produkt.

Das auf S. 78 beschriebene Cycloadditionsprodukt 93 aus 40 und Acetylendicarbonester bietet einen weiteren Beleg für die Strukturzuordnung. Da 40 nur zu 40% anfiel, wurden die Rückstände der Mutterlaugen, gelbe spröde Harze, NMR-spektroskopisch untersucht und schichtchromatographisch aufgearbeitet. Hinweise auf definierte Verbindungen, beispielsweise den zu 40 regioisomeren 4-Carbonester, ergaben sich nicht. Das Oxazolin 40 muß auf dem skizzierten Reaktionsweg aus dem 4-Isoxazolin-5-carbonester 37 hervorgehen. Die 1,3-Dipolare Cycloaddition an Propiolsäureester benutzt also bezüglich des α,β -ungesättigten Carbonester-Systems die umgekehrte Additionsrichtung wie die an Phenylpropiolsäureester, die den Isoxazolin-4-carbonester 36 liefert. Auch auf den bemerkenswerten Unterschied in der Regioselektivität von 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid und C,N-Diphenylnitron gegenüber Propiolsäureester sei hingewiesen.

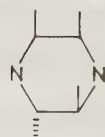
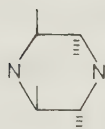
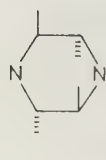
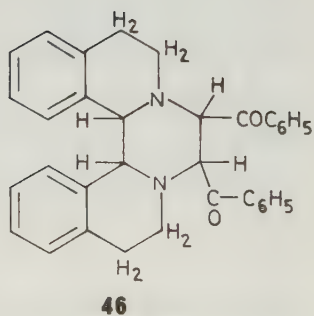
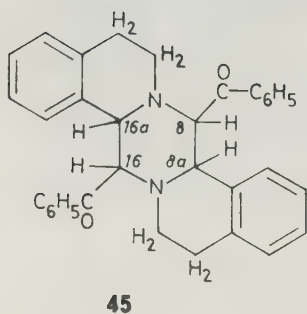
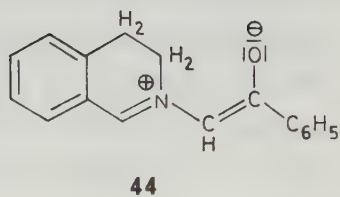
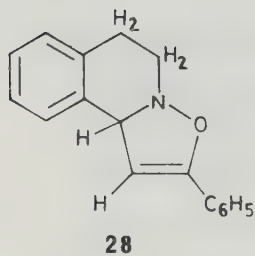
E. Dimere Azomethin-ylide der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe

1. Aus 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo [3,2-a]isochinolin (28)

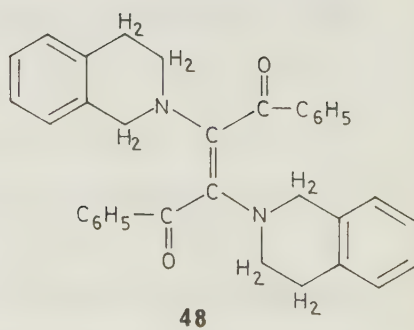
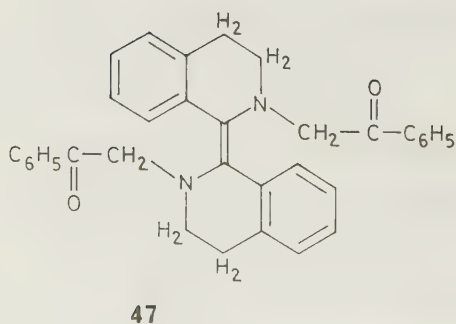
Erhitzte man das 4-Isloxazolin 28, aus Phenylacetylen und 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid erhalten, in Dimethylformamid 15 Minuten auf 120°C, so entstand in 56-proz. Ausbeute ein gelbes kristallines Dimeres. Seine spektralen Daten lassen sich in Verbindung mit einem zweiten isolierten Stereoisomeren 45b (Lit.45b) am besten mit der Struktur 45 vereinbaren. Die Bildung von 45 ist als 1,3-Dimerisierung zweier Azomethinylide der Struktur 44 zu deuten. Beim Behandeln des N-Phenacyl-3,4-dihydroisochinolinium-bromids mit Basen wurde STEINGRUBER im Münchener Arbeitskreis schon früher auf den Übergang des Azomethin-ylids 44 in den "gelben Körper" 45 aufmerksam (Lit. 45a).

Dieser Reaktionstyp wurde bereits an ähnlichen, allerdings aromatischen Systemen beobachtet (Lit.27,32,46). Die Problematik der Strukturzuordnung solcher Dimeren wird in Arbeiten von KRÖHNKE über Produkte der Alkalieinwirkung auf N-Phenacyl-benzthiazoliumsalze aufgezeigt. Die Autoren nahmen in Abhängigkeit von der verwendeten Base einmal, ausgehend von methanolischer Natronlauge, die Bildung eines stabilen monomeren Enolbetains und andererseits mit Triäthylamin in Methanol das Entstehen eines Dimeren vom Piperazintyp 45 an (Lit. 46a). Spätere Studien wiesen die beiden isolierten Produkte anhand ihrer chemischen Eigenschaften jedoch als cis-trans-isomere Äthylene in der Art von 47 aus (Lit.46b,47). Ausgehend von N-Phenacyl-4-methyl-thiazoliumsalzen wurden alsdann wieder Piperazinstrukturen analog zu 45 diskutiert (Lit.46c).

Für das Dimere von 44 sind die Strukturen 45-48 in Betracht zu



45b



ziehen. 45 und 46 können dabei bezüglich der Substituenten im Piperazinring jeweils in 6 diastereomeren Formen vorliegen. Auch für die Verknüpfung von zwei Monomeren-Einheiten über eine CC-Doppelbindung gibt es über 47 und 48 hinaus weitere Struktur- und stereoisomere Möglichkeiten.

STEINGRUBER hatte der Substanz aufgrund der gelben Farbe anfänglich die Struktur 47 zugeordnet. Diese erklärte auch recht befriedigend die Rückbildung des N-Phenacyl-3,4-dihydroisochinolinium-bromids aus 45a mit HBr. Zahlreiche Abbauversuche von 45a führten zu keinem definierten Produkt, jedoch gelang es, aus den Mutterlaugen von 45a eine blaßgelbe strukturisomere Verbindung 45b zu isolieren (Lit.45b). Ein Vergleich von Massen- und UV-Spektren weist 45a und 45b als Stereoisomere des gleichen Strukturtyps aus.

Tab.3. Vergleich der UV-Spektren (CHCl_3)
der Dimeren 45a und 45b

Formel Nr.	λ (nm)	$\log \epsilon$	λ (nm)	$\log \epsilon$
<u>45a</u>	245	4.38	370	2.97
<u>45b</u>	248	4.45	362	2.87

Tab.4. Vergleich der Massenspektren (70 eV)
der Dimeren 45a und 45b

Bruchstück	m/e	rel.Int. %	
		<u>45</u> <u>a</u>	<u>b</u>
M^+	498	2	2
$M^+ - C_6H_5CO$	393	3	3
$(M/2)^+$	249	83	85
$(M/2)^+ - H^+$	248	100	100
$(M/2)^+ - C_6H_5CO$	144	39	26
$C_6H_5CO^+$	105	28	17

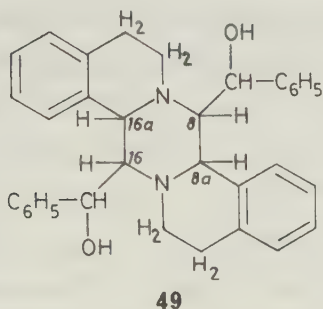
Im NMR-Spektrum von 45b (Lit.45b) besitzen die vier Piperazin-Ringprotonen unterschiedliche chemische Verschiebungen. Man beobachtet zwei Dublettppaare bei τ 4.92 und 5.70 mit $J_{8,8a} = 4.0$ Hz sowie bei 5.22 und 5.93 mit $J_{16,16a} = 10.0$ Hz. Mit diesen Daten läßt sich die äquatoriale-axiale Lage des einen und die diaxiale Lage des anderen Protonenpaares vereinbaren. Wegen der sehr geringen Löslichkeit konnte 45a nur in verdünnter Nitrobenzol-Lösung bei 120°C NMR-spektroskopisch gemessen werden. Im Gegensatz zu 45b treten bei 45a nur zwei Dubletts mit $J_{8,8a} = J_{16,16a} = 8.5$ Hz bei τ 5.28 und 4.58 auf.

Stehen jeweils zwei vicinale Protonen diaxial zueinander, so besitzen je zwei der vier Ringwasserstoffe identische chemische Verschiebung entsprechend dem Aufspaltungsmuster in 45a. Diese Befunde schließen 47 und 48, in denen die zum Stickstoff benachbarten Methylenprotonen als Singulett absorbieren

sollten, aus. Betrachtet man die sechs Diastereomeren des Piperazintyps 46, so sind in vier der möglichen Anordnungen die benachbarten Wasserstoffe jeweils äquivalent. In den restlichen beiden Strukturen wären jeweils zwei Dublett-paare entsprechend 45b zu erwarten. Die NMR-Spektren lassen demnach Piperazine der Struktur 45 vermuten.

Die Dimeren aus N-Phenacyl-isochinolinium-salzen hat KRÖHNKE ebenfalls anhand von NMR-Daten als Piperazine vom Typ 45 formuliert. Die Ringprotonen erscheinen analog zu 45a als Dubletts bei τ 4.5 (2H) und 5.0 (2H) mit $J = 9.0$ Hz (Lit.27).

Mit LiAlH_4 werden die beiden Carbonylgruppen in 45a zum Alkohol reduziert (Lit.45b); bei der Nacharbeitung erhielt ich 33% des reinen Biscarbinols 49.



Vom etwas besser löslichen Reduktionsprodukt 49 ließ sich ein NMR-Spektrum in CDCl_3 aufnehmen. Analog zu 45a absorbieren die vier Ringprotonen als Dubletts mit $J_{8,8a} = J_{16,16a} = 10.0$ Hz bei τ 5.30 und 6.78. Ausgehend von der Struktur 45a wäre eine Kopplung der Hydroxybenzylprotonen

mit den benachbarten Ringprotonen zu erwarten. Das Dublett bei höherem Feld sowie das Singulett der beiden Hydroxybenzylprotonen bei τ 5.00 erscheinen jedoch nur verbreitert; mit D₂O lassen sich die beschriebenen Signale nicht austauschen. Verwendete man LiAlD₄, so fehlte im NMR-Spektrum das Singulett bei τ 5.00, während das Dublett der benachbarten Ringprotonen jetzt schärfer erscheint. Dies könnte auf eine geringe Kopplung zwischen Hydroxybenzyl- und Ringprotonen hinweisen, die im deuterierten Produkt noch weiter vermindert wird. Diese fehlende oder geringe Kopplung in 49 weckt eher Zweifel an der Piperazinstruktur 45a, als sie diese bestätigt.

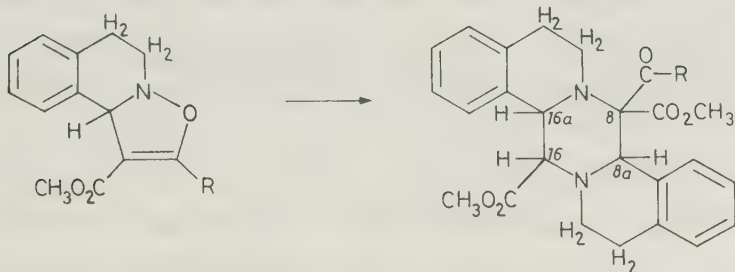
Geht man von der Struktur 45a aus, die keinen ausgedehnten Chromophor enthält, so fällt es schwer, die UV-Absorption bei 370 nm (2.97) mit Ausläufer ins Sichtbare zu deuten. Da sie im farblosen Reduktionsprodukt 49 fehlt, muß die Carbonylgruppe verantwortlich sein. Die $n \rightarrow \pi^*$ Übergänge gesättigter und konjugierter Carbonylverbindungen liegen im Bereich von 275-350 nm mit $\log \epsilon$ 1.3-3.0 (Lit.48). Acetophenon zeigt aber nur eine kurzwellige Absorption bei 280 nm (2.91) (Lit.49). Das strukturell gesicherte Cycloaddukt 87 (siehe S.74) enthält als vergleichbare Modellsubstanz das im Piperazin 45 zweimal enthaltene Strukturelement ebenfalls. Da auch in 87 bei $\lambda_{\max} = 340$ nm (2.38) eine entsprechende Bande auftritt, spricht das UV-Spektrum nicht gegen die Struktur 45a. Möglicherweise handelt es sich um Wechselwirkungen zwischen nicht-konjugierten Chromophoren, die durch eine fixierte räumliche Lage begünstigt werden und die sowohl über den Raum

als auch über das σ -Gerüst erfolgen können (Lit.50). Eine Röntgenstrukturanalyse, die auch die relative Lage der Chromophore verraten sollte, wäre zur strukturellen Sicherung angebracht.

2. Aus 2-Phenyl(bzw. 2-Methyl)-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo-[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (5 bzw. 27)

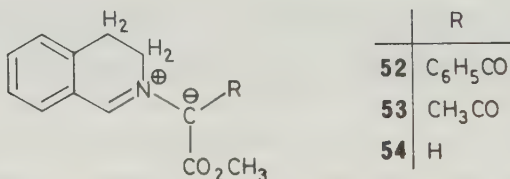
Das 4-Isioxazolin 5 ergab beim 15-minütigen Erhitzen in Dimethylformamid auf 120°C ein tiefrotes zähes Öl, aus dem sich beim Anreiben mit Methanol 54% farblose Nadeln abschieden. Molekulargewichtsbestimmung und Analyse entsprachen einem Produkt 50, d.i. ein Dimeres, in dem ein Benzoylrest durch Wasserstoff ersetzt ist.

Ging man vom Isoxazolin 27 aus, so erhielt man nach 48 Stunden in siedendem Essigester und anschließendem Anreiben mit Methanol 35% eines analogen dimeren Produkts 51, aus dem ein Acetylrest abgespalten ist.



5	R = C ₆ H ₅	50
27	R = CH ₃	51

Die Bildung von 50 und 51 kann wieder als Dimerisierung der Azomethin-ylide 52 bzw. 53 formuliert werden, die auf dem üblichen Weg über die 2-Acyl-aziridine aus den Isoxazolinen hervorgehen.



Die NMR-Spektren von 50 (Abb.6) und 51 unterstreichen neben der engen strukturellen Verwandtschaft der beiden Verbindungen (Tab.5) auch die Ähnlichkeit mit 45a,b. Noch klarer tritt dies in den Massenspektren zutage (siehe Tab.4 und 6).

Aus Tab.4 geht hervor, daß die Dimeren der Struktur 45 im Massenspektrum bevorzugt wieder in die monomeren Bausteine gespalten werden, möglicherweise in das Azomethin-ylid 44. 50 und 51 kann man sich nun aus den Azomethin-yliden 52 (Mol.-Masse 307) und 54 (Mol.-Masse 203) bzw. 53 (Mol.-Masse 245) und 54 zusammengesetzt denken. Tatsächlich treten in den Massenspektren beider Verbindungen (Tab.6) die Bruchstücke mit diesen Massenzahlen bevorzugt auf. Bemerkenswerterweise findet man auch in den Massenspektren von 45a und 45b (Tab.4) Peaks, die auf den Verlust eines Benzoylrests seitens des Azomethin-ylids 44 zurückgehen.

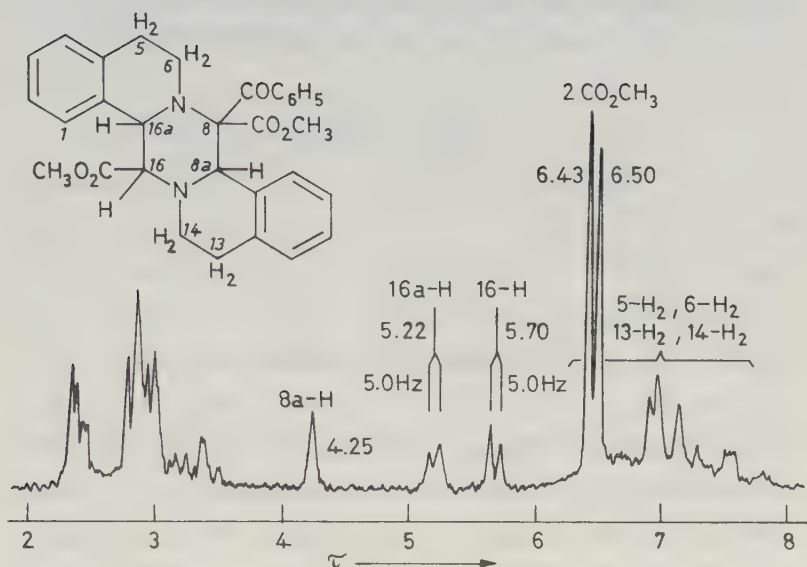


Abb.6. ^1H -NMR-Spektrum von 8-Benzoyl-5,6,8,8a,13,14,16,16a-octahydropyrazino[2,1-a:5,4-a'] diisochinolin-8,16-dicarbonsäure-dimethylester (50) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Tab.5. Chemische Verschiebungen (τ) und Kopplungskonstanten (Hz) der Piperazin-Ringprotonen in 50 und 51

Formel Nr.	CO_2CH_3	8a-H(s)	16-H(d)	16a-H(d)	$J_{16,16a}$
<u>50</u>	6.43, 6.50	4.25	5.70	5.22	5.0
<u>51</u>	6.43, 6.53	4.60	5.70	5.20	4.6

Tab.6. Ausschnitte aus den Massenspektren (70 eV) von 50 und 51

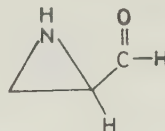
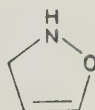
<u>50</u>		<u>51</u>	
m/e	rel.Int. %	m/e	rel.Int. %
510	3	448	1
307	94	245	62
306	100	244	100
203	64	203	60

Wie ist die Bildung von 50 und 51 zu erklären? Das NMR-Spektrum des bei der Thermolyse von 5 anfallenden öligen Rohprodukts ist mit dem von 50 nicht identisch, läßt aber keine Rückschlüsse auf die vorliegende Verbindung zu. Mit trockenen aprotischen Lösungsmitteln wurden keine Kristalle erhalten. Das vermutlich zunächst entstandene Dimere des Azomethinylids 52 wird wohl durch Methanol nach Art einer Säurespaltung des β -Ketoester-Systems - hier mit ungewöhnlicher Leichtigkeit vonstatten gehend - in 50 übergeführt. Dementsprechend ließ sich aus der Mutterlauge zu 61% (bezogen auf gebildetes 50) Benzoesäure-methylester isolieren. Die rasche Kristallisation von 50 verhindert dabei möglicherweise die Abspaltung des zweiten Benzoylrests. Kochte man nämlich eine methanolische Suspension von 50 30 Stunden unter Rückfluß (Auflösen des Bodenkörpers), so wurde auch die Benzoylgruppe von 50 als Benzoesäure-methylester abgespalten (Ausbeute 59%). Die Aufarbeitung des öligen Rückstands führte jedoch zu keinem definierten Produkt.

F. Mechanistische Probleme der stufenweisen Isomerisierung der 4-Isioxazoline

1. 4-Isioxazolin $\longrightarrow$ 2-Acylaziridin

Bindungsenergien (Lit.51) machen die Triebkraft der Umlagerung von 4-Isioxazolin zu 2-Acylaziridin deutlich. Die thermo-chemische Bilanz unten gründet sich auf die nur begrenzt gültige Additivität der Einzel-Bindungsenergien. Die Gruppenbindungsinkremente von BENSON sind für das Strukturelement N-O nicht zugänglich. Das isomere Acylaziridin erweist sich dabei um etwa 19 kcal/mol stabiler als das entsprechende 4-Isioxazolin. Durch die Bildung einer CO- an Stelle einer CC- π -Bindung sowie durch die Lösung der labilen NO-Bindung zugunsten einer CN-Verknüpfung wird die Ringspannung im entstehenden Aziridin mehr als kompensiert.



C-O - 86

C-C π - 63

N-O - 53

- 202 kcal/mol

C=O - 176

C-N - 73

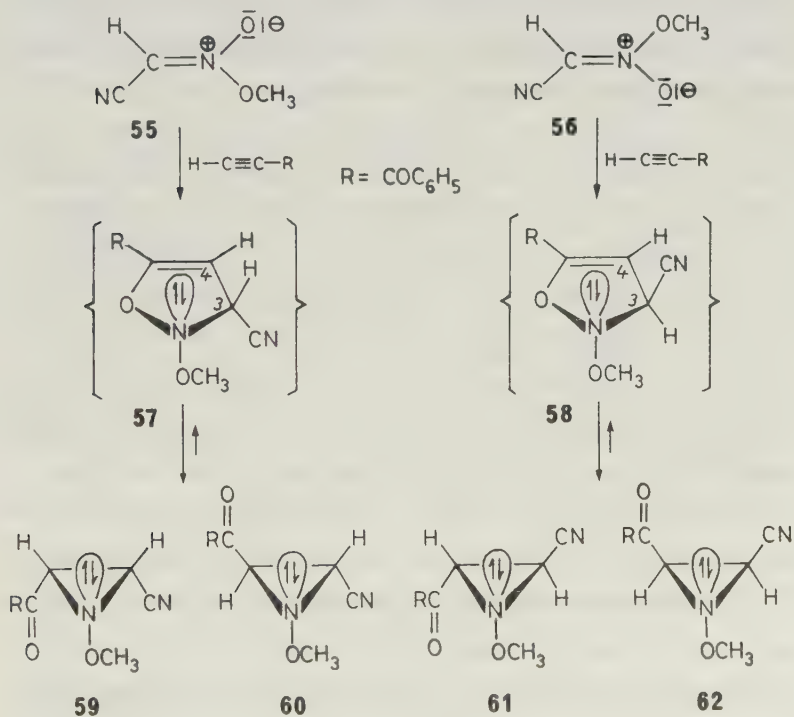
Ringspannung 28

- 221 kcal/mol

Das schwächste Glied im Ring des 4-Isioxazolins ist aufgrund der niedrigen Bindungsenergie die NO-Bindung. Wie kommt es zur Lösung dieser Bindung und damit zur Ringkontraktion?

In der Vinylcyclopropan-Umlagerung zum Cyclopenten (Lit.52) ist wohl der carbocyclische Grundtyp dieser Reaktion zu sehen, wobei jedoch hier das Gleichgewicht auf Seiten des fünf-gliedrigen Ringes liegt. Geht man zum Formylcyclopropan über, so verläuft die Reaktion im Sinne einer Ringkontraktion des 2,3-Dihydrofurans (Lit.53). Die erwähnten Beispiele erfordern aber im Gegensatz zu den substituierten 4-Isloxazolinen recht hohe Temperatur, etwa 400°C . Anhand kinetischer und mechanistischer Untersuchungen machten CAMELLA, HUISGEN und SCHMOLKE in der Reihe der ringphenylierten N-Aryliden-cyclopropylamine (Lit.54) und MULZER bei phenylierten Vinylcyclopropanen (Lit.55) einen Reaktionsweg wahrscheinlich, bei dem die Ringerweiterung über Trimethylen-Zwischenstufen verläuft. Nur mit gewissen Bedenken kann man vom Trimethylen-biradikal sprechen, da die terminalen Zentren über $2.5 \text{ \AA}$ Distanz noch eine schwache Bindung vom σ - oder π -Typ unterhalten. Auch wenn ein direkter Vergleich der Systeme nicht möglich ist, sollte die Homolyse der NO-Bindung des 4-Isloxazolins zu einem "Bi-radikal", das an einem der Zentren Allylmesomerie aufweist, von der geringen NO-Bindungsenergie energetisch sehr profitieren. Die 1,3-Kombination der Zwischenstufe würde zum 2-Acylaziridin führen. Andererseits ist auch ein einstufiger sigmatroper Prozeß, der ebenfalls von der niedrigen NO-Bindungsenergie profitieren sollte, in Betracht zu ziehen. WOODWARD und HOFFMANN zeigten zwei symmetrie-erlaubte Wege für die Vinylcyclopropan-Umlagerung auf: antarafacial mit Retention sowie suprafacial mit Inversion (Lit.5).

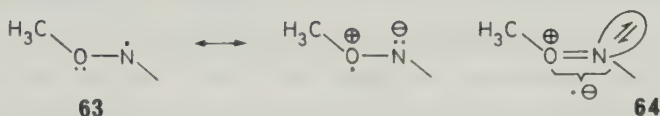
TARTAKOVSKII erhielt bei der Cycloaddition von Nitronestern an Alkine N-Alkoxy-2-acylaziridine (Lit.23). CARRIE und GREE lieferten mit der Klärung der Stereochemie dieser Reaktion einen gewichtigen Beitrag (Lit.56). Ebenso wie in N-Chloraziridinen (Lit.57) läßt sich in N-Methoxyaziridinen und in Isoxazolidinen (Lit.58) bei Raumtemperatur ein Durchschwingen am Stickstoffatom nicht mehr beobachten. Elektronegative Substituenten am Stickstoff führen zu einer erhöhten Inversionsbarriere, so daß ein weiteres Asymmetriezentrum im Aziridin-Molekül auftritt.



CARRIE und GREE fanden bei der Addition des (Z)-Nitron-esters 55 an Benzoylacetylen ($R = \text{COC}_6\text{H}_5$) bei 0°C in Tetrachlorkohlenstoff nur die Aziridine 59 (94%) und 60 (6%), (NMR-Analyse). Ausgehend vom (E)-Nitronester 56 fielen dagegen nur 61 (19%) und 62 (91%) an. Die relative Konfiguration der Substituenten am Stickstoff und am benachbarten C-3 blieb demnach während der Umlagerung erhalten. 4-Isoxazoline wurden in keinem der untersuchten Fälle beobachtet. Um das thermodynamische Gleichgewicht einzustellen, wurden 59 bzw. 62 in Toluol gekocht. Die Autoren erhielten dabei jeweils identische Gemische von 60 (49%), 61 (35%) und 62 (16%). 59 mit den größten sterischen Wechselwirkungen stellt keine nachweisbare Gleichgewichtskonzentration.

Eine biradikalische Zwischenstufe läßt sich mit diesen Befunden nur schwierig vereinbaren. Geht man von der Hypothese aus, daß der 1,3-Ringschluß rascher als die Rotation um die CN-Bindung bzw. als die Inversion am Stickstoff erfolgt, so würden je nach der Drehrichtung um die 3,4-Bindung die isolierten Aziridine entstehen; unverständlich bliebe jedoch auch unter dieser Annahme die bevorzugte Bildung des thermodynamisch weniger stabilen 59. Zudem sollte das methoxy-substituierte Stickstoffradikal vom gleichen Typ wie die bekannten Hydrazyl- und Nitroxyd-Radikale sein und sich durch die mesomeren Grenzformeln 63 beschreiben lassen. Formel 64 soll zeigen, daß das ungepaarte Elektron in einem anti-bindenden delokalisierten MO vorliegen kann, entsprechend

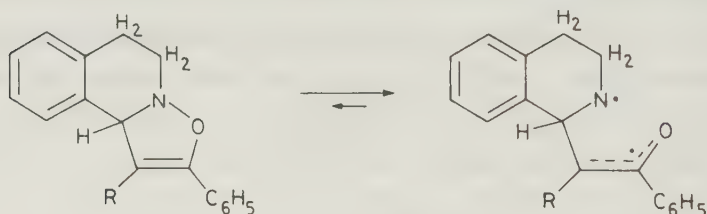
der MO-Beschreibung des Stickoxids NO. Der plane Bau von 64 sollte zum Verlust der Konfiguration am Stickstoff beim 1,3-Ringschluß führen.



Die Autoren diskutieren deshalb zwei konkurrierende 1,3-sigmatrope Prozesse. Für die Bildung von 59 und 61 nahmen sie einen nach dem Schema ($\pi^2_a + \sigma^2_s$) symmetrie-erlaubten (Lit.5), für die Bildung von 60 und 62 dagegen einen symmetrie-verbotenen ($\pi^2_s + \sigma^2_s$) (Lit.59) Prozeß an. Modellbetrachtungen zeigen jedoch, daß alle beobachteten Reaktionsabläufe orbital-symmetrie-erlaubt sind. Betrachtet man die Umkehrreaktion, also die Ringerweiterung, so liefern die stereoisomeren 2-Acylaziridine 59 und 60 (bzw. 61 und 62) über symmetrie-erlaubte ($\pi^2_a + \sigma^2_s$)-Prozesse das gleiche 4-Isloxazolin 57 (bzw. 58). Man weiß wenig über die Substituentenabhängigkeit sigmatroper Reaktionen; die geringe NO-Bindungsenergie sollte jedenfalls auch diesem konzertierten Prozeß zugute kommen.

Im folgenden sei für anderweitig substituierte Modelle - hier geht das stereochemische Kriterium verloren - die Hypothese eines biradikalischen Ablaufs der Umlagerung geprüft. Die Substituenten am Stickstoff und in 4-Stellung des 4-Isloxazolins sollten zur Stabilisierung der biradikalischen Zwischenstufe beitragen und damit die Geschwindigkeit der Ringkontraktion

beeinflussen. Die Verflechtung thermodynamischer und kinetischer Daten sowie rasche Folgereaktionen lassen allerdings nur begrenzte qualitative Aussagen zu. Vergleicht man die Addukte 5 und 28, die sich nur im Substituenten der 4-Position unterscheiden, so zeigt sich, daß beide etwa unter den gleichen Bedingungen umlagern. Nach Tab.7 sollte die 4-Carboxyestergruppe von 5 zur Stabilisierung der Zwischenstufe beträchtlich beitragen. Daß die Biradikale 5 und 28 zwar in erster Linie von der Allylmesomerie profitieren, macht nicht verständlich, warum die zusätzliche Estergruppe in 5 nicht zur Reaktionsbeschleunigung beiträgt.

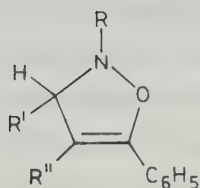


5: R = CO₂CH₃

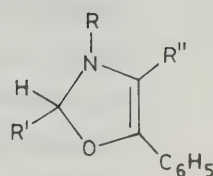
28: R = H

Tab.7. Stabilisierungsenthalpien in kcal/mol für substituierte Methylradikale H₂C•-R (aus Bindungsdissoziationsenergien, Lit.60,61)

R	H	Alkyl	CO ₂ R'	OR'	CH=CH ₂	C ₆ H ₅
ΔH	0	6	8	13	16	19



	R	R'	R''	
30	CH ₃	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	38
36	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	39
65	CH ₃	H	H	
66	C ₆ H ₅	H	CH ₃	



Einen entsprechenden Vergleich bieten die Systeme 30 und 65. Das Isoxazolin 65 lagert sich bei 110°C in 2 Stunden zum N-Methyl-benzoyl-aziridin um (Lit.34c). Unter den gleichen Bedingungen erhält man ausgehend von 30 94% des Oxazolins 38 (im NMR-Spektrum waren noch 6% des Ausgangsmaterials erkennbar). Dabei sollte 30 jedoch rascher die durch die Estergruppe stabilisierte Zwischenstufe bilden, verglichen mit 65. Diese Befunde lassen eher an einen konzertierten Ablauf denken. Einschränkend muß jedoch auf die Undurchsichtigkeit der Geschwindigkeitsverhältnisse in einer solchen Vielstufenfolge sowie auf das Fehlen von kinetischen Messungen hingewiesen werden.

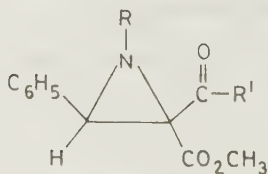
Substituentenvariation am Stickstoff hingegen verursacht bemerkenswerte Reaktivitätsunterschiede. Wie aus Tab.7 hervorgeht, erwartet man mit einem Phenylrest die beste Stabilisierungsmöglichkeit für ein radikalisches Zentrum; die Übertragung der Stabilisierungsenergien von C- auf N-Radikale ist sicher nur begrenzt erlaubt. In Übereinstimmung damit isolierte man bei den N-Phenyl-nitron-Additionen an Alkine bereits bei Raumtemperatur Folgeprodukte. Das von KANÖ et al. beschriebene 4-Methyl-2,5-diphenyl-4-isoxazolin (66) (Lit.34c), meines Wissens das einzige Beispiel eines isolierbaren N-Phenyl-4-

isoxazolins, lagert sich bereits bei Raumtemperatur in 2-Benzoyl-2-methyl-1-phenylaziridin um. Die von mir untersuchten Isoxazoline 30 und 36 beleuchten den Reaktivitätsunterschied zwischen N-Alkyl- und N-Aryl-Derivaten. Während 30 erst bei Temperaturen $> 100^{\circ}\text{C}$ langsam umlagert, läßt sich 36 selbst bei Raumtemperatur nicht fassen; man isoliert stattdessen das Oxazolin 39.

2. 2-Acylaziridine $\longrightarrow$ Azomethin-ylide

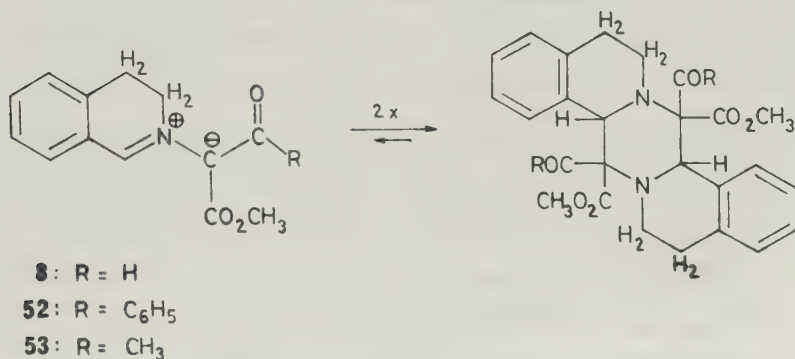
2-Acylaziridine lassen sich im Reaktionsablauf nur dann isolieren, wenn sie am Ringkohlenstoff keine oder nur wenige weitere aktivierende Gruppen tragen. Dementsprechend gelang es bei der Umlagerung von 4-Alkyl-4-isoxazolinen, die in 3-Stellung unsubstituiert waren, die Acylaziridine zu isolieren (Lit.34c). Weitere Alkylsubstitution in 3-Position führte dagegen zu Pyrrolderivaten (Lit.34b).

In den meisten von mir untersuchten Fällen sollten Aziridine vom Typ 67 gebildet werden. Die drei elektronen-anziehenden Reste in 2- und 3-Stellung ermöglichten bereits bei Raumtemperatur bzw. unter den Bedingungen der Ringkontraktion der 4-Isoxazoline die gründlich untersuchte elektrocyclische Ringöffnung zu den Azomethin-yliden.



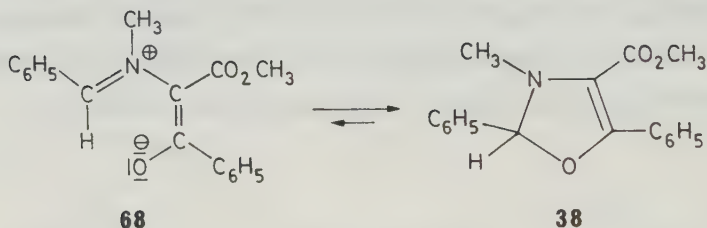
$\text{R, R}' = \text{Phenyl, Alkyl}$

Thermisch verläuft diese Reaktion conrotatorisch, wie von WOODWARD und HOFFMANN für das isoelektronische Cyclopropyl-anion-Allylanion-System gefordert (Lit.62) und wie von HUISGEN, SCHEER und HUBER (Lit.4) für Aziridine bewiesen. Auf der Stufe des Azomethin-ylids lassen sich nun je nach Substitution des Systems Folgereaktionen beobachten.



Eine Sonderstellung nimmt das Azomethin-ylid 8 ein. Während 52 und 53 rasch dimerisieren, läßt sich 8 leicht in kristalliner Form gewinnen. $\sigma^\ominus$ -Substituentenparameter, bestimmt anhand der Aciditätskonstanten von p-substituierten 2,6-Dimethyl-phenolen (Lit.63), erklären diesen Sachverhalt. Die Formylgruppe in 8 mit $\sigma^\ominus = 1.03$ stabilisiert die negative Formalladung erheblich besser als der Acetylrest mit $\sigma^\ominus = 0.85$ in 53.

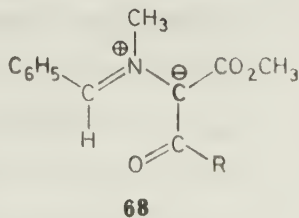
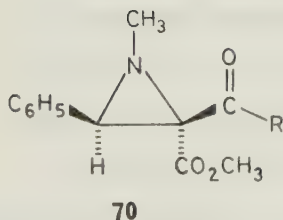
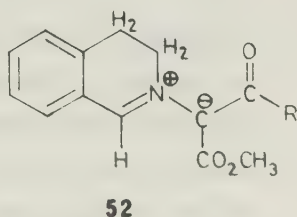
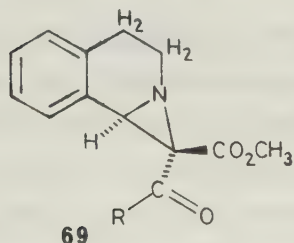
3. Dimerisierung der Azomethin-ylide versus Oxazolin-Ringschluß



Das Acyl-azomethin-ylid 68 enthält das elektronische System des Pentadienyl-anions. Elektrocyclischer Ringschluß - die geforderte Disrotation läßt sich hier nicht nachweisen - führt zu einem heteroanalogen Cyclopentenyl-anion, dem 4-Oxazolin 38. Dem gleichen elektronischen Schema entspricht die "1,5-Dipolare Cyclisierung" zu fünfgliedrigen Heterocyclen (Lit.64).

Obwohl die Systeme 68 und 52 formal gleichartig substituiert sind, wurde der Oxazolin-Ringschluß in der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe, in der die C=N-Bindung im Ring vorliegt, bisher nicht beobachtet. Hier trat bevorzugt die 3+3-Cycloaddition - symmetrie-verbotten im konzertierten Ablauf - zu den dimeren Produkten auf. Da sich die ringgeschlossenen 4-Oxazoline energetisch nicht unterscheiden sollten, erscheint es plausibel, die Ursache bei den Azomethin-yliden zu suchen. Vielleicht kann sich in 52 der Benzolrest völlig planar einstellen und somit besser als Phenyl in 68 zur Stabilisierung beitragen. In 68 könnte nämlich die N-Methylgruppe eine geringe Verdrillung des benachbarten Phenyls auslösen.

Eine tragfähige Erklärung der unterschiedlichen Folgereaktionen bietet wohl die Konfiguration der Azomethin-ylide, die über die conrotatorische electrocyclic Beziehung mit derjenigen der Aziridine verknüpft ist. Als Allylanion-Abkömmlinge sind Azomethin-ylide rotationsgehindert; für 26 wurde eine Rotationsbarriere von 22 kcal/mol gemessen (Lit. 33). Es liegt nahe, die Dichotomie, Oxazolin-Bildung vs. Dimerisierung des Azomethin-ylids, auf die endo- bzw. exo-Stellung des Acylrests zurückzuführen, wie dies die Formeln 68 und 52 andeuten. Es bedarf der zusätzlichen Annahme, daß die Schließung des 4-Oxazolin-Rings und die Dimerisation über niedrigere Energieschwellen stattfinden als die Rotation, bei der die Allylanion-Mesomerie des Azomethin-ylids aufgebracht werden muß. Der sterische Ablauf sei im folgenden für einen Antipoden formuliert.



endo,endo-Disubstitution verursacht von der Waals-Repulsion und wird bei allen Allylsystemen vor allem dann vermieden, wenn Substituenten mit π -Systemen zur Stabilisierung von Allylsystemen beitragen und nach Koplanarität streben. Damit ergeben sich die Verknüpfungen 69 $\rightleftharpoons$ 52 und 70 $\rightleftharpoons$ 68 als zwangsläufig.

Mit dieser Hypothese haben wir allerdings das Problem nur von den Azomethin-yliden zu den Acylaziridinen bzw. den Isoxazolinen verschoben. Bei der Umlagerung des 4-Isoxazolins über ein Biradikal oder synchron wird die Konfiguration des Aziridins festgelegt; unklar erscheint jedoch, warum einerseits 52 und andererseits 68 ($R = C_6H_5$) bevorzugt gebildet werden sollte. Möglicherweise spielt die andersartige konformative Situation in den tricyclischen 4-Isoxazolinen, verglichen mit den monocyclischen, eine Rolle.

Die unterschiedlichen Ausbeuten an den 4-Oxazolinen (94% 38 aus 30) und an den "Dimeren" (54% 50 aus 5 über 52) gebieten allerdings einer zu weitgehenden Interpretation Einhalt. Wir können die Möglichkeit eines thermodynamischen Gleichgewichts zwischen 4-Oxazolinen und den "Dimeren" - schon 1 kcal/mol hin und her genügt zur Bevorzugung einer Komponente - angesichts der unvollständigen Materialerfassung nicht ausschließen.

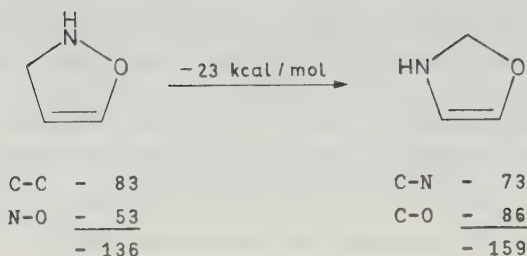
Folgendem Cycloadditions-Resultat kommt in diesem Zusammenhang Bedeutung zu. Ausgehend vom 4-Isoxazolin 5 läßt sich das in situ erzeugte Azomethin-ylid 52 an Acenaphtylen addieren (Kap.III S.68). Das Verhältnis der Addukte von exo- und

endo-Acyl-azomethin-ylid beträgt 72:38 und zeigt den bevorzugten Einbau der exo-Acyl-Konfiguration an. Dieser Befund läßt sich auf verschiedene Weise interpretieren:

1. Im Zuge der Umlagerung des 4-Isloxazolins entstehen stereoisomere Aziridine im Verhältnis 72:38, die nun im entsprechenden Verhältnis exo- und endo-Acyl-azomethin-ylide liefern.
2. Das exo-Acyl-Isomere ist bevorzugt, aber unter den Reaktionsbedingungen erfolgt Rotation um die CN-Bindung des Azomethin-ylids. Trifft diese Überlegung zu, so muß wohl ein noch nicht geklärter thermodynamischer Faktor die relative Stabilität von 4-Oxazolinen und Piperazinen (also den Dimeren) bestimmen.

4. Zum Übergang von 4-Isloxazolin in 4-Oxazolin

Vergleicht man die thermodynamischen Daten von 4-Isloxazolin und 4-Oxazolin, so erweist sich das Isomere, bei dem die beiden Heteroatome jeweils an zwei Kohlenstoffatome gebunden sind, um 23 kcal/mol stabiler. Mit nur 4 kcal/mol zugunsten des 4-Oxazolins ist der Unterschied gegenüber den Acylaziridinen geringer; die nur begrenzt gültige Additivität standardisierter Bindungsenergien läßt diesen Energiebetrag nicht mehr signifikant erscheinen. Die Experimente weisen das 4-Oxazolin als stabilstes Isomeres aus.



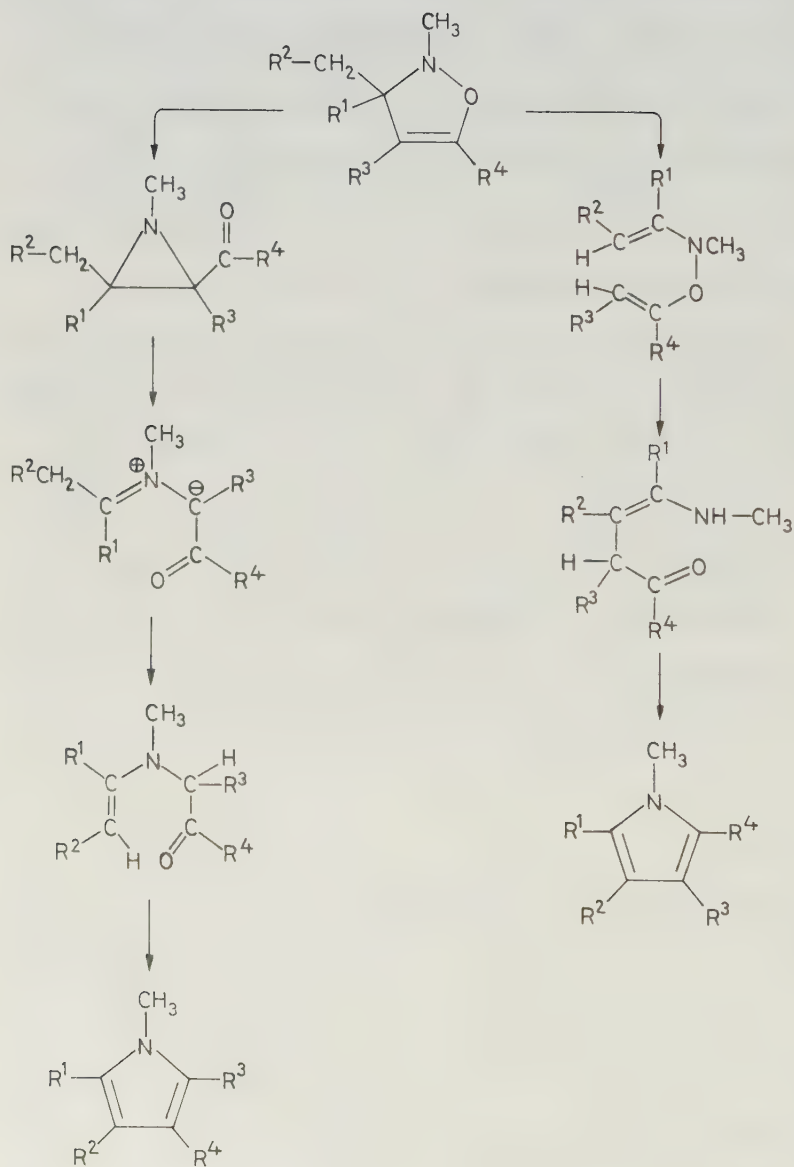
Der hier formulierte Reaktionstyp findet sich sogar bei den aromatischen Isoxazolen realisiert, wenngleich er dort höhere Temperatur erfordert. Bei 4-Acyl-isoxazolen wurde kürzlich die thermische Umlagerung zu den entsprechenden 4-Acyl-oxazolen bei 230°C beobachtet und über 3,3-Diacyl-azirine formuliert (Lit.65). Photochemisch wurde die Umlagerung des 3,5-Diphenyl-isoxazols über eine isolierbare 3-Acylazirin-Zwischenstufe zum 3,5-Diphenyloxazol schon früher beschrieben (Lit.66). Daß diese Isomerisierung dabei nicht auf Systeme mit NO-Bindung beschränkt ist, zeigt die photochemische Umwandlung von Pyrazolen zu Imidazolen (Lit.67).

5. Pyrrole aus 4-Isoxazolin

Neben den in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Verbindungen wurden von GRIGG (Lit.20), wie bereits S.8 erwähnt, auch Pyrrol-Derivate als Umlagerungsprodukte von 4-Isoxazolin beobachtet. Dieser Reaktionsweg kommt zum Tragen, wenn das Ausgangs-Isoxazolin in der 3-Position eine Methylen-Gruppierung besitzt. Solche 4-Isoxazoline wurden von KANŌ et al. (Lit.34) aus Isoxazoliumsalzen mit Natriumborhydrid dargestellt.

Mechanistisch werden für die Pyrrolbildung zwei Wege diskutiert, die sich anhand der Substituenten am Pyrrolring unterscheiden lassen sollten. Die japanischen Autoren formulieren die an zahlreichen Beispielen untersuchte Pyrrolbildung über eine Isomerisierung der Acylaziridine. Elektrocyclische Ringöffnung führt zum Azomethin-ylid; Tautomerisierung zu einem Aminoketon, das unter Wasserabspaltung den Ring zum Pyrrol schließt.

WINTERFELDT und Mitarbeiter diskutieren daneben einen "Hetero-Cope-Prozeß", der vom 4-Isoxazolin aus über ein Enaminoketon zum Pyrrol-Derivat führt (Lit.68). Die erste Stufe, eine Ringöffnung mit formaler 1,3-H-Verschiebung, entbehrt etwas der Analogien. Die anschließende Cope-Umlagerung, gefolgt von einer Imin-Enamin-Tautomerisierung, profitiert von der Lösung der schwachen NO-Bindung. Nur in einem einzigen Beispiel konnte dieser Reaktionsweg - auch dort nur als Nebenreaktion - als gesichert gelten.



III. 1,3-Dipolare Cycloadditionen der Azomethin-ylide

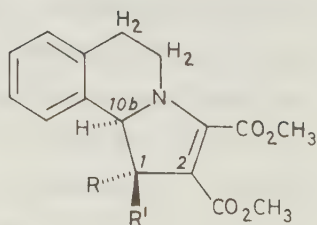
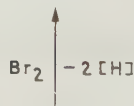
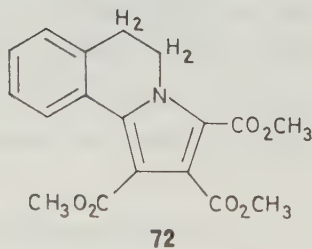
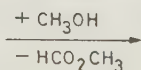
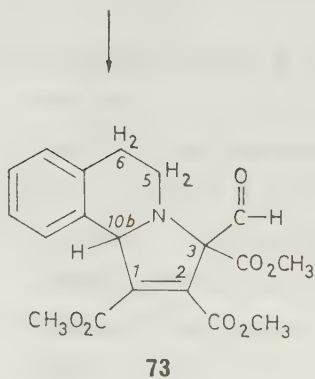
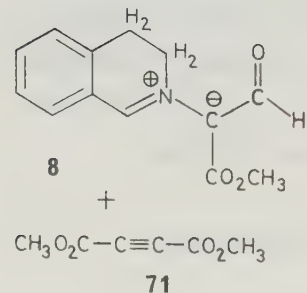
Azomethin-ylide, auch wenn nur in bescheidener Gleichgewichtskonzentration neben Aziridinen auftretend, lassen sich aufgrund ihrer 1,3-Dipolaren Reaktivität durch Cycloadditionen nachweisen (Lit.4,32). Analog sollten sich, ausgehend von den 4-Isoxazolininen und 4-Oxazolininen, die im Gleichgewicht befindlichen Azomethin-ylide mit geeigneten Dipolarophilen abfangen lassen. Zunächst galt es, die 1,3-Dipolare Natur des stabilen Azomethin-ylids 8 nachzuweisen.

A. Isoliertes Azomethin-ylid als Ausgangsmaterial

Acetylendicarbonsäure-dimethylester

Versetzte man die tiefrote Lösung von 8 in Deuterochloroform mit einer äquimolaren Menge an 71, so war ein rasches Verblassen der intensiven Farbe zu beobachten. Anhand eines in der NMR-Probe mitgeführten Standards ergab sich die Ausbeute an Cycloaddukt 73 zu 100%. Entsprechend der Struktur 73 erscheint im NMR-Spektrum (Abb.7) neben den verschiedenen Methylester-Signalen das 10b-H bei τ 4.32. Zwei Signale bei τ 0.22 und 0.48 im charakteristischen Bereich der Aldehydprotonen weisen auf ein Diastereomeren-Gemisch im Verhältnis 82:18 hin. 73 ist thermisch labil und aufgrund seiner Formylessigester-Gruppierung sehr solvolysse-empfindlich. Auch mit getrockneten aprotischen Lösungsmitteln konnte es nicht in kristalliner Form gewonnen werden.

Die Bildung zweier diastereomerer Addukte **73** bietet einen Hinweis auf eine endliche Gleichgewichtskonzentration der beiden Plankonfigurationen des Azomethin-ylids **8**, die durch Rotation um die CN-Bindung ineinander umgewandelt werden.



	R	R'
74	H	CO_2CH_3
75	CO_2CH_3	H

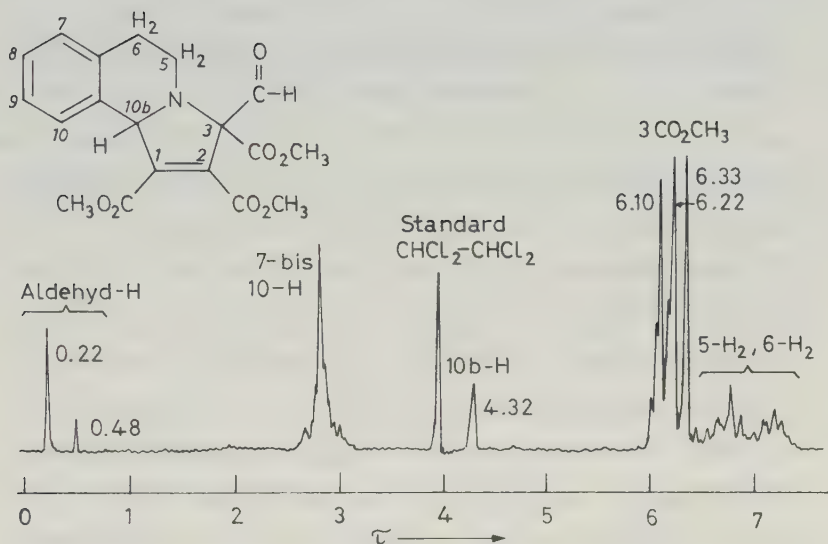


Abb.7. ^1H -NMR-Spektrum des 3-Formyl-3,5,6,10b-tetrahydro-pyrrolo[2,1-a]isochinolin-1,2,3-tricarbonsäure-trimethylesters (73) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

Setzte man einer NMR-Probe des in situ hergestellten 73 etwas Deuteriomethanol zu, so verschwanden die Aldehyd-Signale, und bei τ 1.93 trat das CH-Singulett des zu 77% entstandenen Ameisensäure-methylesters auf. Arbeitete man eine derartige Lösung durch Zusatz von Brom unter dehydrierenden Bedingungen auf, so isolierte man zu 78% das kristalline Pyrrol-Derivat 72. Dessen NMR-Spektrum zeigt neben den aromatischen Protonen und dem AA'BB'-Spektrum der 5,6-ständigen Methylenprotonen nur noch drei Methylester-Signale, von denen zwei

gleiche chemische Verschiebungen besitzen.

Arbeitet man eine Lösung von 73 durch präparative Schichtchromatographie an wasserhaltigem Silikagel auf, so erhält man nach zweimaliger Trennung neben 72 (17%) die beiden cis,trans-isomeren 2-Pyrroline 74 und 75 in 29- und 30-proz. Ausbeute. Entsprechend der Säurespaltung eines β -Keto-esters wird die 3-Formylgruppierung in 73 durch Wasser abgelöst. Die besondere Leichtigkeit der Spaltung rührt von der vinylogenen Triacetylmethan-Gruppe in 73 mit C-3 als Zentralatom her. Nach der Ablösung des Formyls findet die Protonierung des entstandenen Allylanion-Systems in der 1-Position statt, und zwar unter Nutzung der beiden sterischen Möglichkeiten. Während im IR-Spektrum (KBr) von 72 die Estercarbonyl-Gruppen bei 1735 und 1710/cm absorbieren, treten in 74 und 75 neben der Bande bei 1735/cm zusätzliche intensive Banden bei 1670 bzw. 1685/cm auf. Sie sind charakteristisch für Enamin- β -carbonester. Eine dritte ebenso intensive Bande bei 1590 bzw. 1600/cm geht auf die Enamin-Doppelbindung zurück. Die wirksame Konjugation einer Carbonestergruppe mit dem Stickstoff ist vermutlich für die zu 74 und 75 führende 1-Protonierung verantwortlich.

Die für die Zuordnung von 74 und 75 wichtigen NMR-Daten werden in Tab.8 aufgeführt. Anhand der bekannten Substituenteneffekte in den Kernresonanzspektren von 2-Pyrazolinen und 2-Isoxazolinen (Lit.69) lassen sich die Konfigurationen am C-1 zuordnen.

Tab.8. ^1H -NMR-Daten in (τ) und Kopplungskonstanten in (Hz) der cis,trans-isomeren 1,5,6,1ob-Tetrahydropyrrolo-[2,1-a]isochinolin-1,2,3-tricarbonsäure-trimethylester (74) und (75)

Formel Nr.	1-H	1ob-H	$J_{1,1ob}$	1-CO ₂ CH ₃	2-CO ₂ CH ₃	3-CO ₂ CH ₃
<u>74</u>	5.74	4.55	12.2	6.80	6.38	6.05
<u>75</u>	5.88	4.75	5.5	6.18	6.38	6.05

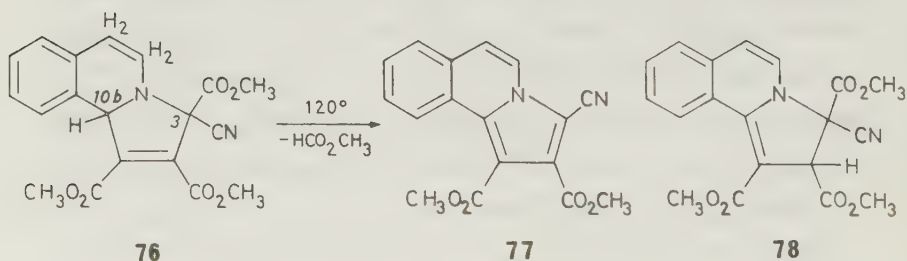
1. Für $J_{1,1ob}$ gilt $J_{cis} > J_{trans}$. Die Größe des ΔJ bietet ein eindeutiges Kriterium.

2. cis-vic.-Phenyl verschiebt das Signal des gesättigten Ringprotons nach hohem Feld, trans-vic.-Phenyl dagegen nach tiefem Feld. Von τ_{1-H} 5.74 und 5.88 muß also das erste trans-, das zweite cis-vic. zum Phenylrest stehen. Gleiches, sogar in erhöhtem Maße, gilt für die Beeinflussung der Estermethylgruppen durch cis-vic. und trans-vic. Benzolkerne. Das Methylstersignal bei τ 6.80 in 74 zeigt das diamagnetische Abschirmfeld des cis-vic. Phenylrests an; τ 6.18 in 75 dagegen ist "normal". Die Zuordnung der 2- und 3-ständigen Methylestergruppen ergibt sich aus Vergleichsdaten von Addukten sekundärer Amine an 71 (Lit.43).

Erhitzte man eine NMR-Probe von 73 40 Minuten auf 90°C, so lag das anfänglich quantitativ gebildete 73 nur noch zu 27% im Reaktionsgemisch vor. Die Aldehydprotonen bei τ 0.22 und 0.48 besitzen jetzt jedoch etwa gleiche Intensität. Das könnte

darauf hindeuten, daß eines der beiden Diastereomeren bevorzugt thermolysiert wird. Die restlichen Signale im NMR-Spektrum weisen jedoch auf ein Vielkomponenten-Gemisch hin.

Literaturbefunde legen nahe, daß neben der Formylgruppe auch andere Faktoren für die Labilität von 73 verantwortlich sein müssen. Zahlreiche Cycloadditionen von Azomethin-yliden der hetero-aromatischen Pyridin-, Chinolin- und Isochinolin-Reihe an Acetylenester wurden untersucht (Lit.26,28,29,70-73). An Stelle der erwarteten Primäraddukte in der Art von 73 und 76 wurden jedoch meist Aromatisierungen zu Pyrrol-Derivaten, H-Verschiebungen oder andere Umlagerungen beobachtet. KOBAYASHI und Mitarbeitern gelang es an wenigen Beispielen, die primär entstandenen Addukte zu isolieren (Lit.29).

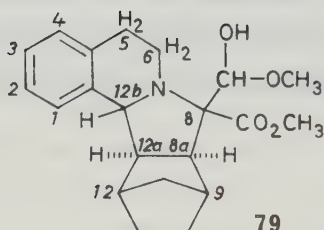


76 läßt sich unzersetzt aus Methanol umlösen. Erst beim trockenen Erhitzen auf 120°C liefert das Addukt neben 77 und 78 eine nachweisbare Menge an Ameisensäure-methylester (Lit.73). Die Autoren schlossen deshalb auf cis-Stellung von 10b-H und 3-Methoxycarbonyl; mechanistisch nahmen sie eine einstufige intramolekulare 1,4-cis-Eliminierung nach WOODWARD und HOFFMANN

an (Lit.5). Wie von KOBAYASHI für die Thermolyse von 76 in Äthanol diskutiert (Lit.73) und wie an 73 ersichtlich, führen jedoch auch andere Reaktionswege zur beobachteten Aromatisierung.

Norbornen

Einige Versuche, 8 an Alkene verschiedenen Strukturtyps zu addieren, führten nicht zu definierten Produkten. Nur Norbornen lieferte - jedoch in wenig übersichtlicher Weise - ein isolierbares Reaktionsprodukt. Das Azomethin-ylid 8 wurde mit zwölf Moläquivalenten Norbornen in absolutem Methylenchlorid 70 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Das NMR-Spektrum des nach Abziehen des Dipolarophils erhaltenen Öls bot nur wenig Information. Lediglich zwei Singulettts im Bereich der Aldehyd-Protonen ließen diastereomere Cycloaddukte vermuten. Nimmt man exo-Addition an Norbornen an, so sind vier diastereomere Addukte 79 hinsichtlich der relativen Konfiguration an 8, 8a und 12b denkbar. Eine Trennung des Rohprodukts mit Hilfe der Schichtchromatographie oder durch Kristallisation gelang nicht. Behandeln mit Methanol dagegen führte zu einheitlichen farblosen Kristallen in 36-proz. Ausbeute. Analyse und Molekulargewichtsbestimmung ergaben ein 1:1:1-Addukt aus 8, Norbornen und Methanol. Bildungsweise und spektroskopische Daten lassen auf ein stabiles Halbacetal der Struktur 79 schließen.



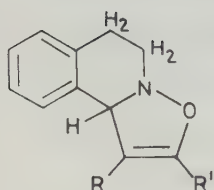
Im NMR-Spektrum erscheinen zwei Methoxy-Signale bei τ 6.25 und 6.61. Das 12b-H liegt als Dublett mit $J_{12a,b} = 7.0$ Hz bei τ 6.00. Im vergleichbaren Cycloaddukt des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids an Norbornen - in 79 wird C-8 durch Sauerstoff ersetzt - tritt dieses Proton bei τ 6.17 mit $J_{12a,b} = 7.5$ Hz (Lit.8a) auf. Ein Singulett bei τ 5.32 entspricht seiner chemischen Verschiebung nach dem Halbacetal-CH. Ein breites Signal bei τ 5.43 läßt sich durch D_2O austauschen und ist somit dem OH zuzuordnen. Im IR-Spektrum (KBr) findet sich außer der Ester-carbonyl-Bande bei 1735 eine O-H-Schwingung bei 3310/cm.

Aus der Mutterlauge von 79 ließ sich kein definiertes Material isolieren.

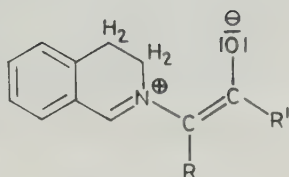
B. Abfangreaktionen bei der Thermolyse von 4-Isloxazolin

Thermolysierte man die 4-Isloxazoline 5, 27 und 28 in Gegenwart von Dipolarophilen, so erhielt man an Stelle der dimeren Substanzen (Kap.II,E) Abfangaddukte oder deren Folgeprodukte, die sich von den jeweiligen Azomethin-ylid-

Zwischenstufen 52, 53 und 44 ableiten.

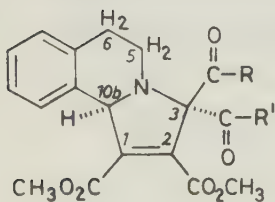


	R	R'	
5	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	52
27	CO ₂ CH ₃	CH ₃	53
28	H	C ₆ H ₅	44

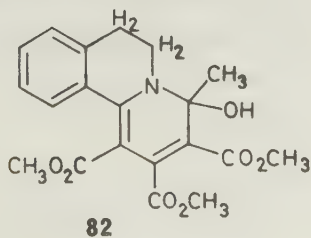


1. Mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (71)

Kochte man eine Lösung von 27 in trockenem Essigester mit überschüssigem 71 48 Stunden unter Rückfluß, so erhielt man einen dunkelbraunen öligen Rückstand, aus dem sich säulenchromatographisch 38% des Pyrrol-Derivats 72 sowie 13% eines kristallinen 1:1-Addukts gewinnen ließen. Setzte man 5 analog um, so fiel bei der schichtchromatographischen Aufarbeitung nur 72 an; die Ausbeute betrug ebenfalls 38%. Die Bildung von 72 entsprechend der Addition von 8 an 71 läßt sich über die instabilen Addukte 80 und 81 formulieren.



	R'	R
80a	OCH ₃	CH ₃
80b	CH ₃	OCH ₃
81	OCH ₃	C ₆ H ₅



82

Bezüglich des 10b-H und des Acylrests in 3-Stellung sind zwei diastereomere 80a und b möglich. Ist 72 über eine 1,4-cis-Eliminierung aus 80b entstanden, so sollte das stabilere trans-Isomere 80a isolierbar sein, vorausgesetzt daß es überhaupt gebildet wird. Obwohl Molekulargewicht und Analyse des erhaltenen Nebenprodukts dem Primäraddukt 80 entsprechen, erscheint diese Strukturzuordnung aufgrund der NMR-Daten fraglich. Neben den vier Methyl-Signalen der Estergruppen und des Acetylrests tritt bei τ 1.78 das Singulett eines Protons auf, das in 80 dem 10b-H zugeordnet werden mußte. Diese drastische Tieffeldverschiebung läßt sich mit der Struktur 80a nur schwer vereinbaren. Möglicherweise tritt in 80a der sogenannte "van-der-Waals-Effekt" (Lit.74a) auf; dieser wird beobachtet, wenn zwischen einem Proton und einer Nachbargruppe, beispielsweise dem Methoxycarbonylrest, eine starke sterische Wechselwirkung besteht. Die Tieffeldverschiebung wird dabei durch die Deformation der Elektronenhülle am Proton verursacht. Allerdings ist die sterische Situation des 10b-H in 80a nicht von derjenigen in 73 verschieden, wo es bei τ 4.32 absorbiert. Nur drei der 5,6-ständigen Methylenprotonen absorbieren "normal" als Multiplett im Bereich von τ 7.0-6.5. Das vierte Proton erscheint als Erhöhung der Grundlinie im Bereich von τ 5.0-5.5. Seine Tieffeldverschiebung könnte wieder durch die sterische 1,3-Wechselwirkung erklärt werden, würde dieses Phänomen nicht bei 73 fehlen.

Neben den Carbonylbanden bei 1725 und 1733 liegt im IR-Spektrum (KBr) des 1:1-Addukts eine weniger intensive Bande bei 1667/cm.

Sie läßt sich der CC-Doppelbindung eines 3-Pyrrolins zuordnen (Lit.75), ähnliche Banden liegen auch in den auf S.78 beschriebenen 3-Pyrrolinen vor (Tab.9).

80a ließ sich weder unter den Bedingungen der Darstellung noch mit Natriummethylat in Methanol ins Pyrrol-Derivat 72 überführen. Die zu 80 strukturell alternativen 2-Pyrroline mit verschobener Doppelbindung und dem Wasserstoffatom in 2-Stellung oder andererseits dem Acetylrest in 1-Stellung vermögen die tiefe Lage des Protons ebenso wenig zu erklären. Zudem sind solche Strukturen aufgrund des UV-Spektrums, das keinen derartigen Chromophor enthält, auszuschließen.

Ein OH-Proton, etwa im Umlagerungsprodukt 82, wäre mit dem Singulett bei τ 1.78 besser zu vereinbaren. Neben der entsprechenden IR-Bande fehlt jedoch auch die Austauschbarkeit dieses Protons mit D₂O. Ebenso schließt das UV-Spektrum 82 aus.

Im Massenspektrum tritt der Basis-Peak entsprechend $(M-CH_3CO)^+$ bei $m/e = 344$ auf. Der β -Stickstoff in 80 läßt diese Fragmentierung bevorzugt erscheinen (s.Tab.9). Die Frage der Konstitution des isolierten 1:1-Addukts muß offen bleiben.

2. Mit Alkenen

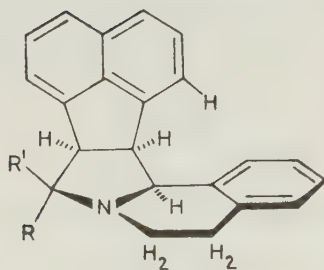
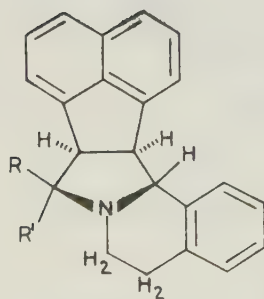
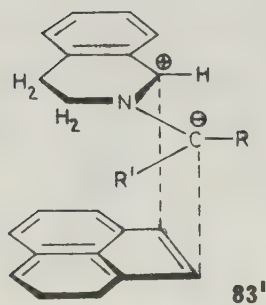
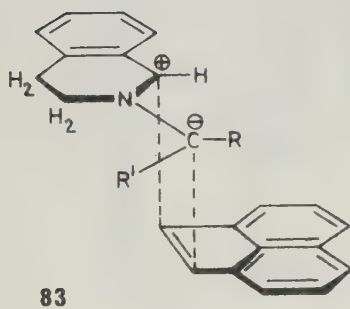
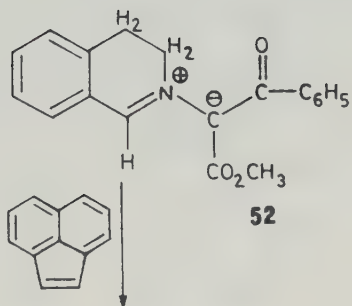
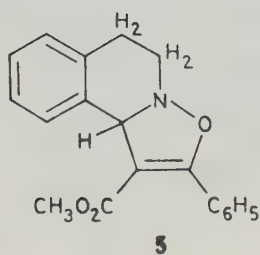
Mit olefinischen Dipolarophilen sind wegen der unsymmetrischen Substitution im 1,3-Dipol bis zu vier diastereomere Addukte möglich.

Acenaphtylen

Das Isoxazolin 5 wurde mit 10 Moläquivalenten Acenaphtylen in absolutem Benzol 7 Tage auf 70°C erwärmt und das resultierende dunkelbraune Harz schichtchromatographisch aufgetrennt. Dabei erhielt ich die isomeren Addukte 83a, 83b und 83c in Ausbeuten von 34%, 17% und 9%. Die Orientierungskomplexe 83 und 83' verdeutlichen die Bildungsweise dieser stereoisomeren Pyrrolidin-Derivate. 1,3-Dipolare Cycloadditionen folgen einem Mechanismus, bei dem sich Dipol und Dipolarophil in zwei Ebenen übereinander orientieren. Die Wechselwirkung der π -Bindung des Dipolarophils mit den Heteroallyl-anion-Orbitalen des Dipols führt zu einer sukzessiven Umwandlung der π -Orbitale in die sp^3 -Orbitale der neuen σ -Bindungen, mit deren Schließung ein Einschwenken der Fünfring-Zentren in eine gemeinsame Ebene verbunden ist (Lit. 3,76). Bemerkenswert ist auch, daß sich 83a und 83c vom exo-Benzoyl-azomethin-ylid ableiten und nur 83b vom endo-Isomeren.

Anhand ihrer NMR-Spektren (Abb.8,9,10) lassen sich die Produkte folgendermaßen zuordnen: In allen drei Addukten findet man für die cis-Kopplung $J_{8a,14b} = 6.6-8.6$ Hz. Da die dazugehörigen $J_{14b,c}$ jeweils etwa gleich groß sind, leisten diese Werte keinen Beitrag zur Zuordnung.

Die Reaktion über 83 führt in den Addukten zur trans-Stellung von 14c-H und 14b-H. Die aromatischen Reste von Dipol und Dipolarophil werden in zueinander annähernd parallele Ebenen eingeschwenkt.



83a: R = CO₂CH₃ , R' = COC₆H₅

83b: R = COC₆H₅ , R' = CO₂CH₃

83c: R = CO₂CH₃ , R' = COC₆H₅

Abb.8

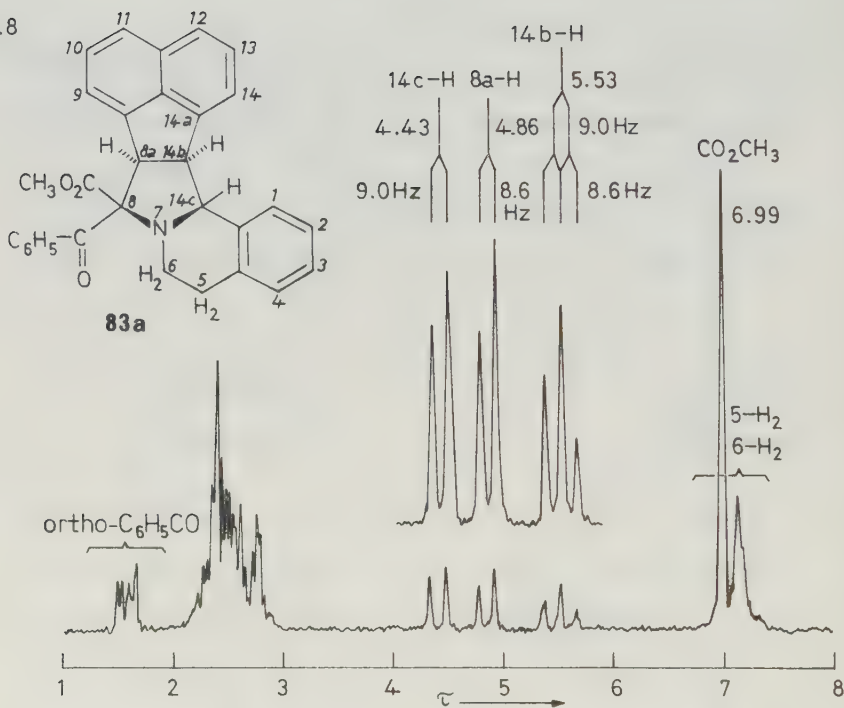
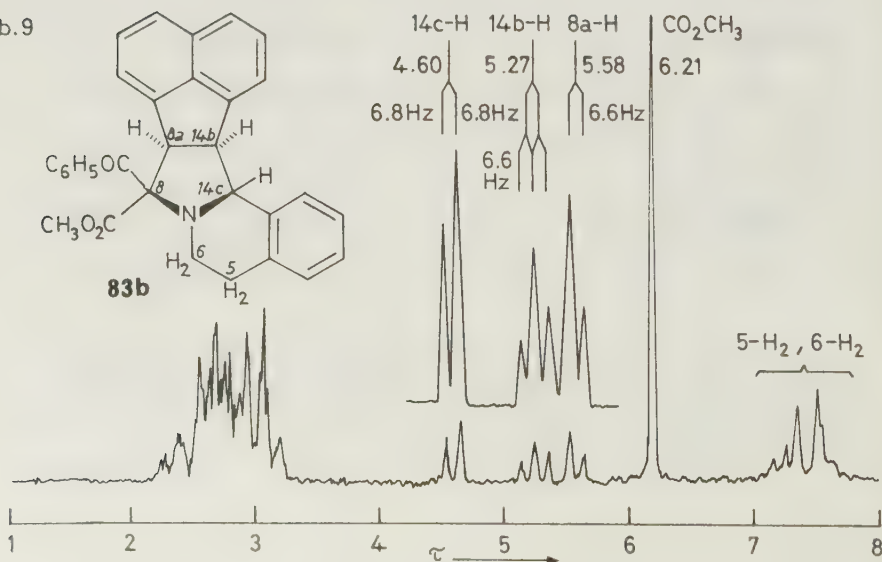


Abb.9



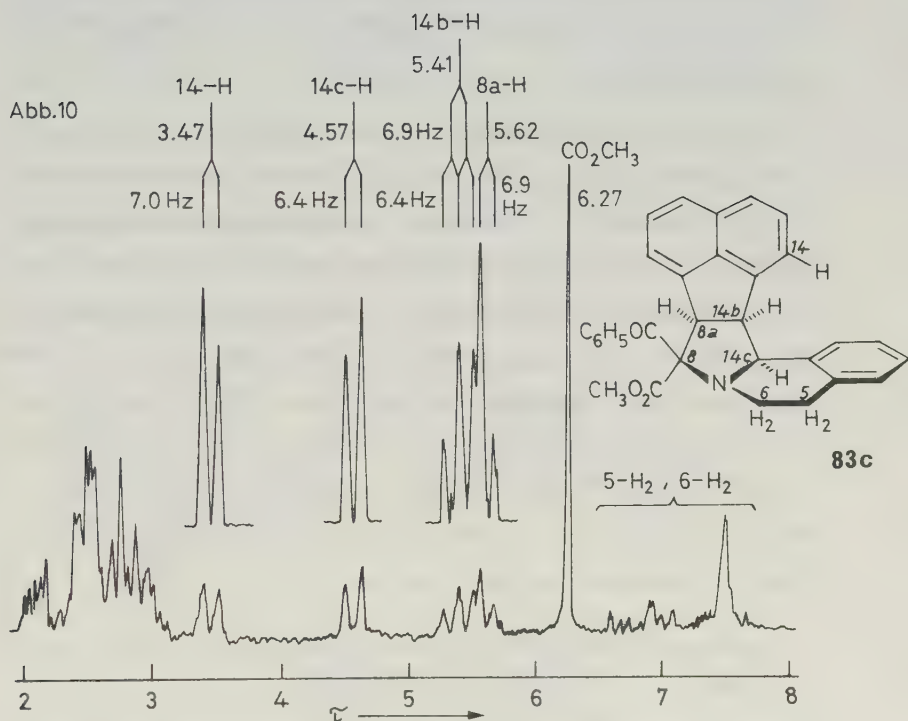


Abb.8, 9 und 10. ¹H-NMR-Spektren der isomeren 8-Benzoyl-5,6,8,8a,14b,14c-hexahydroacenaphtho[1,2-a]benzo-[g]indolizin-8-carbonsäure-methylester 83a, 83b und 83c bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard

Die Umsetzung über 83' dagegen läßt alle Wasserstoffe im Pyrrolidin-Ring in cis-Stellung erscheinen. Die Phenylreste der Komponenten liegen nun in Ebenen, die etwa senkrecht aufeinander stehen.

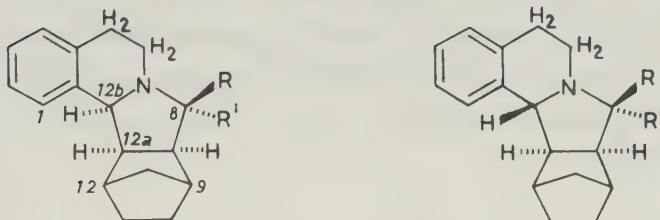
In 83c gelangt dabei das o-14-H des Acenaphtenrests in das Abschirmfeld des Dihydroisochinolin-benzolkerns und wird dadurch zu hohem Feld verschoben. Dementsprechend erscheint in 83c im Gegensatz zu 83a und b eines der 15 aromatischen Protonen isoliert als Dublett bei τ 3.47. 83a und b sollten also über 83, 83c dagegen über 83' entstanden sein. Die kräftige Hochfeldverschiebung des Methylester-Signals in 83a bei τ 6.99 ist nur mit der cis-vic.-Stellung zum Acenaphtenrest zu vereinbaren. In 83b und 83c ist die Lage dieses Signals bei τ 6.21 und 6.27 "normal". Dies wird ihrer trans-vic.-Lage zum aromatischen Rest gerecht.

o-Wasserstoffe in Benzoylgruppen erfahren durch den Carbonylsubstituenten eine Verschiebung zu tiefem Feld (Lit.74b). Dieses Phänomen läßt sich nur in 83a beobachten. Zwei aromatische Protonen absorbieren im Bereich von τ 1.44-1.72. In 83b und c wird dieser Effekt durch die cis-vic.-Orientierung des Benzoylrests zur Acenaphten-Gruppierung kompensiert.

Betrachtet man die Orientierungskomplexe unter sterischem Aspekt, so ist eine Abnahme der sterischen Behinderung in der Reihe 83c > 83b > 83a zu erwarten. Die Ausbeuteverhältnisse der isolierten Isomeren entsprechen dieser Abstufung.

Norbornen

Norbornen läßt sich unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie Acenaphtylen mit 5 umsetzen. Das NMR-Spektrum des öligen Rohprodukts zeigt das Vorliegen von zwei isomeren Addukten 84a und 84b im Verhältnis 2.5 : 1. Die Ausbeute an kristallinem Isomeren-Gemisch betrug 76%. Die Addukte wurden durch fraktionierte Kristallisation rein erhalten. Norbornen bevorzugt bei jeglichen Additionen den Weg von der exo-Seite; davon ausgehend sind wieder vier diastereomere Addukte 84a - 85b möglich.



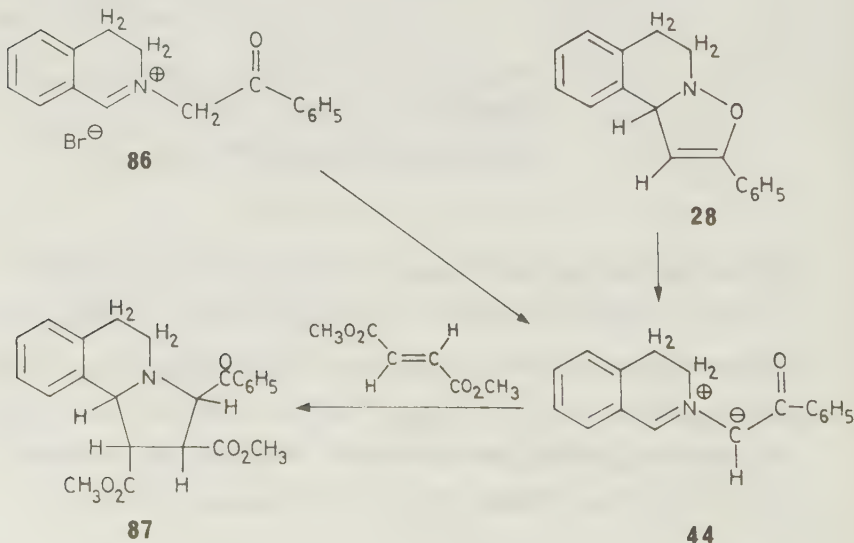
	R	R'	
84a	COC ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	85a
84b	CO ₂ CH ₃	COC ₆ H ₅	85b

Anhand der NMR-Spektren lassen sich die isolierten Produkte dem Strukturtyp 84 zuordnen. Die Daten erlauben jedoch keine Unterscheidung zwischen a und b. In 84a erscheint das 12b-H als Dublett bei τ 5.80. $J_{12a,b}$ beträgt 8.7 Hz und spricht damit für die cis-Stellung der beiden Protonen. In vergleichbaren Norbornen-Addukten fand man für $J_{trans} = 0-3$ Hz, für $J_{cis} = 8.5-9$ Hz (Lit.32,77). In 84b beträgt $J_{12a,b} = 6.1$ Hz und liegt somit zwischen den beobachteten Werten. Die ähnliche

chemische Verschiebung des 12b-H in 84b bei τ 5.71 läßt jedoch gleichen Strukturtyp für beide Verbindungen vermuten, da sich in den oben zitierten Arbeiten zum Norbornylrest cis- und trans-vic.-Protonen in ihren Verschiebungen deutlich unterscheiden.

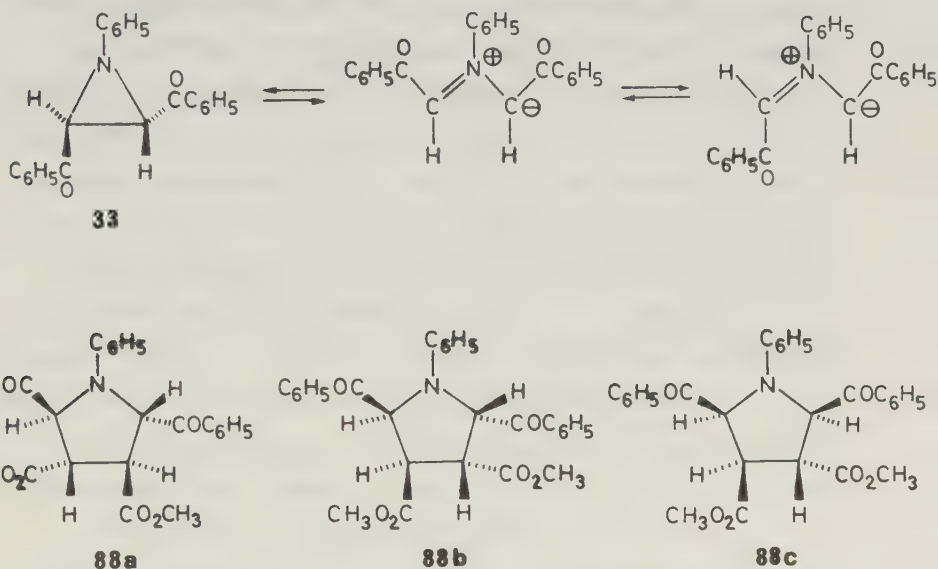
Fumarsäure-dimethylester

STEINGRUBER hatte das Azomethin-ylid 44 aus dem Salz 86 in situ freigesetzt. In Gegenwart von Fumarester erhielt er beim Behandeln von 86 mit Basen das Cycloaddukt 87 (Lit.45a). Erhitzte ich das 4-Isoxazolin 28 mit diesem Dipolarophil in Acetonitril 5 Tage auf 70°C, so erhielt ich das gleiche kristalline 87 in 41-proz. Ausbeute. Über die Konfiguration von 87 ist nichts bekannt.



C. Aziridine als Ausgangsmaterial

trans-N-Phenyl-dibenzoyl-aziridin (**33**) ließ sich ebenso wie die bereits untersuchte N-Methyl-Verbindung (Lit.77) über die CC-Ring-Öffnung zum Azomethin-ylid an Fumarsäure-dimethylester addieren. DUEWELL (Lit.78) erhielt beim 10-minütigen Erhitzen der Ausgangskomponenten auf 125°C die drei möglichen isomeren Cycloaddukte **88a**, **88b** und **88c** im Verhältnis 56:18:26; die Gesamtausbeute betrug 92%. Mit Hilfe der Schichtchromatographie wurde das Substanzgemisch aufgetrennt.



Welche Schlußfolgerungen erlaubt das Auftreten aller drei stereoisomeren Addukte **88**? Entweder ist die Rotation um die CN-Bindung des Azomethin-ylids rascher als die Cycloaddition an Fumarester oder die Addukte gehen nachträglich eine Epimerisierung an C-2 und

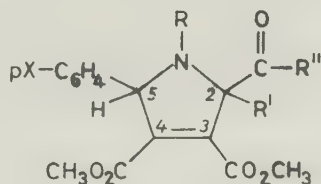
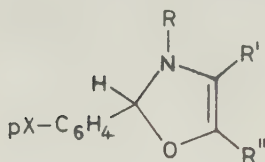
C-5 über die Enolform ein. Das Verhalten der reinen Addukte unter den Reaktionsbedingungen sollte die Klärung bringen.

Die Kernresonanzspektren der reinen Verbindungen erlauben in Analogie zu den N-Methyl-substituierten Addukten die Strukturzuordnung. cis-vic.-Benzoylreste verschieben dabei die Methylester-Singulettts nach höherem Feld (Lit.77). 88a und 88b besitzen eine zweizählige Symmetrie-Achse, während 88c kein Symmetrie-Element enthält; die beiden Methylester-Singulettts in 88c treten bei τ 6.42 und 6.65 auf. Die Verschiedenheit der Ringprotonen in 88c zeigt sich in je einem Dublett für das 2-H und das 5-H bei τ 4.58 und 4.28 mit $J_{2,3} = 7.1$ Hz und $J_{4,5} = 7.3$ Hz. 3- und 4-H ergeben ein komplexes Multiplett im Bereich von τ 5.7-6.3. In 88a erscheinen die beiden zu den Benzoylresten trans-vicinalen Estergruppen bei τ 6.24. 2- und 5-H sowie 3- und 4-H bilden verbreiterte Singulettts bei τ 3.67 und 6.06 (nicht aufgelöstes AA'XX'-Spektrum). In 88b erhält man für die beiden Methylester-Gruppen ein Singulett bei τ 6.89 entsprechend ihrer cis-vic.-Stellung zu den Benzoylresten. Die Ringprotonen bilden ein AA'XX'-Spektrum mit 2- und 5-H bei τ 3.89 sowie 3- und 4-H bei τ 5.66. Während sich $J_{2,3} = J_{4,5}$ zu 8.6 Hz ergab, beobachtete DUEWELL für $J_{3,4} = 12.4$ Hz. Ähnliche Verhältnisse ($J_{3,4trans} > J_{2,3cis}$) trifft man in entsprechenden N-Methyl-Derivaten an (Lit.77).

D. 4-Oxazoline als Ausgangsmaterial

1. Addition an Acetylendicarbonsäure-dimethylester (71)

4-Oxazoline liefern beim Erwärmen ebenso wie 2-Acyl-aziridine eine kleine Gleichgewichtskonzentration an ringgeöffneten C-Acyl-azomethin-yliden. Fußend auf einer Beobachtung von LOWN und SMALLEY (Lit.79) wiesen TEXIER und CARRIE diese Ringöffnung von 4-Oxazolinen nach (Lit.80a); 89 wurde 1 Woche in siedendem Toluol mit 71 behandelt und lieferte 80% 94. Bei einer Synthese von Azetidinen, die sich der Umsetzung von Azomethin-yliden mit Schwefel-yliden bedient, genügten bereits wenige Stunden in siedendem Benzol oder THF, um aus dem 4-Oxazolin 90 den 1,3-Dipol freizusetzen (Lit.80b).



	X	R	R'	R''	
<u>38</u>	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	<u>91</u>
<u>39</u>	H	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	<u>92</u>
<u>40</u>	H	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	<u>93</u>
<u>89</u>	Cl	C ₆ H ₅ OCH ₃ -p	CO ₂ CH ₃	CH ₃	<u>94</u>
<u>90</u>	H	C ₆ H ₅	CO ₂ CH ₃	CH ₃	

Versuche mit den 4-Oxazolinen 38-40 bestätigten, daß es sich um potentielle 1,3-Dipole handelt. Stickstoff-gesättigte Lösungen von 38, 39 und 40 in überschüssigem 71 wurden jeweils 30 Minuten auf 160°C erhitzt. Nach dem Abziehen des überschüssigen Dipolarophils kristallisierten beim Anreiben mit Methanol aus den teilweise polymeren Rückständen die entsprechenden Cycloaddukte 91, 92 und 93 in Ausbeuten von 35%, 61% bzw. 83%.

Bei der Addition können bezüglich der Substituenten an C-2 und C-5 zwei diastereomere Addukte auftreten. Während 93 als einheitliches Material anfiel, ließ das Schmelzverhalten in 91 und 92 geringe Anteile eines Diastereomeren vermuten, die jedoch unterhalb der NMR-spektroskopischen Erfäßbarkeit lagen. Die UV-Spektren der Verbindungen schließen durch H-Wanderungen entstandene stellungsisomere 2-Pyrroline aus, da eine intensive Absorption im Bereich von 300 nm fehlt.

Tab.9. Spektroskopische Daten der 3-Pyrroline 91, 92 und 93

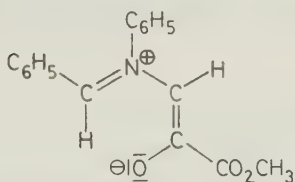
Formel Nr.	IR (KBr) cm ⁻¹		C = C	¹ H-NMR(CDCl ₃) τ		MS(70 eV) (M-R"CO) ⁺
	Ester- C = O	Arylketon- C = O		5-H	5-C ₆ H ₅ (s)	
<u>91</u>	1757, 1720	1676	1647	4.80(s)	2.64	100
<u>92</u>	1767, 1727	1679	1664	3.88(s)	2.80	100
<u>93</u>	1759, 1722	-	1662	3.55(d)	2.74	58

Die Lichtabsorption der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone (Lit.81) bietet einen Schlüssel zur Struktur von 93. Das UV-Spektrum

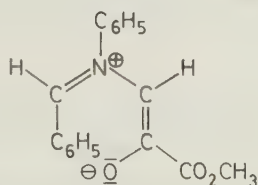
des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons von 93 (Lit.82) mit $\lambda_{\max} = 368 \text{ nm}$ ($\log \epsilon 4.39$) spricht für das Vorliegen des Methox-allylrests in dieser Verbindung. Als Modellsubstanz diene das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Brenztraubensäure-äthylesters mit $\lambda_{\max}$ bei 363 nm ($\log \epsilon 4.44$).

Das NMR-Spektrum von 93 (Abb.11) zeigt eine beträchtliche Homoallyl-Kopplung $J_{2,5} = 7.5 \text{ Hz}$ der beiden Ringprotonen. Homoallyl-Kopplungen dieser Größe sind auch in ähnlichen 3-Pyrrolinen beobachtet worden (Lit.4,75,83,84). Der Wert der Kopplungskonstanten spricht dabei für die trans-Stellung von 2-H und 5-H.

Die Öffnung der C-O-Bindung beim Übergang des 4-Oxazolins in das Acyl-azomethin-ylid sollte sich disrotatorisch vollziehen. Nun gibt es zwei Möglichkeiten der Disrotation, die zu 95 und 96 führen. Man darf annehmen, daß dem *exo*-Phenyl-azomethin-ylid 95 eine geringere van der Waals-Spannung zukommt als dem *endo*-Phenyl-Konformeren 96. Die hohe long-range-Kopplung in 93 bietet in der Tat einen Hinweis auf die trans-Anordnung der Substituenten in 2- und 5-Stellung und damit auf 95 als reagierenden 1,3-Dipol.



95



96

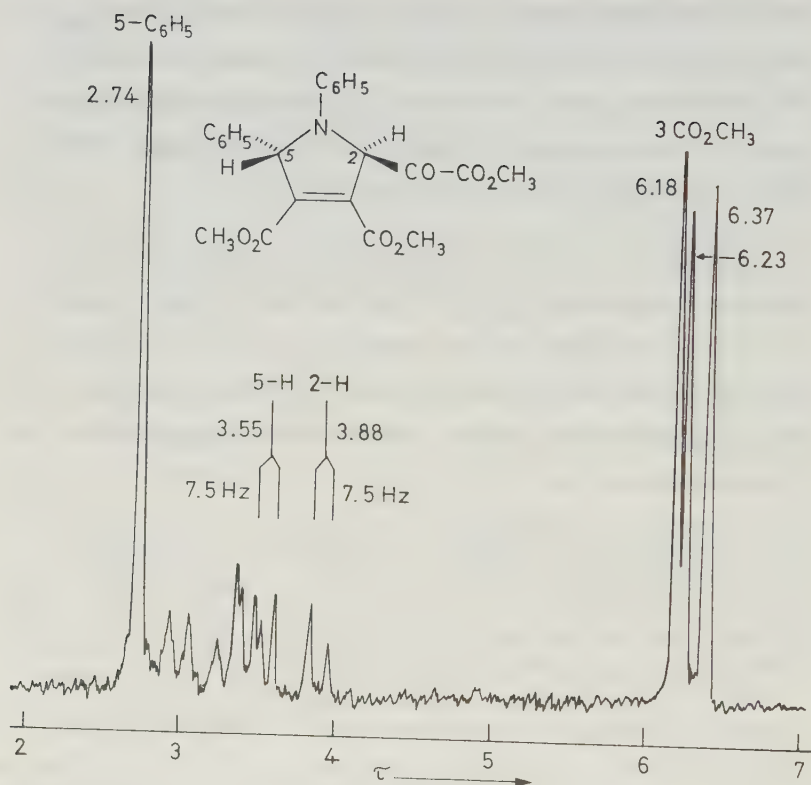
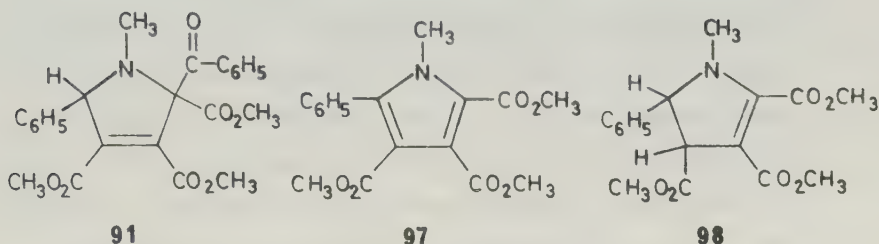


Abb.11. ^1H -NMR-Spektrum des 2-Methoxycarbonyl-1,5-diphenyl-3-pyrroline-3,4-dicarbonsäure-dimethylesters (**93**) bei 60 MHz in CDCl_3 mit TMS als internem Standard

2. Chemische Eigenschaften der Addukte

Die Darstellungsbedingungen weisen **91**, **92** und **93** als thermisch stabile Substanzen aus. Wie für die 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe erwähnt, zeigen 3-Pyrroline, bei denen das Stickstoffatom

in einen weiteren Ring eingebaut ist, eine ausgeprägte Tendenz zur Aromatisierung. In Analogie dazu fand sich das Pyrrol 97 in den methanolischen Mutterlaugen von 91.



Mechanistisch sind für den Übergang 91 $\rightarrow$ 97 verschiedene Reaktionswege zu diskutieren:

1. Basenkatalysierte Abspaltung des Benzoylrests und anschließende Abgabe eines Hydridions zu 97 oder Protonierung des entstandenen Allylanions zu einem 2-Pyrrolin etwa der Struktur 98 und anschließender Dehydrierung zu 97, wie bei 73 beobachtet wurde.
2. Einstufige 1,4-Eliminierung von Benzoylgruppe und Wasserstoff. In diesem Fall sollte sich Benzaldehyd nachweisen lassen (Lit.73).
3. Abspaltung der Gruppen in 2- und 5-Stellung über einen Radikalmechanismus.

Versetzte man eine methanolische Lösung von 91 mit einer katalytischen Menge Natriummethylat, so erhielt man nach 40 Stunden neben Benzoesäuremethylester (62%) das 2-Pyrrolin 98 in einer Ausbeute von 70%. Das UV-Spektrum mit $\lambda_{\text{max}} = 303 \text{ nm}$ ($\log \epsilon 4.16$) zeigt die Verschiebung der Doppelbindung an. Vermutlich liegt

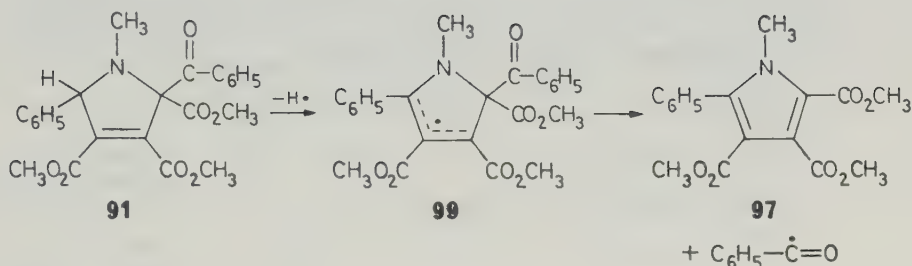
die Doppelbindung zwischen den beiden Estergruppen, wie in 98 formuliert, da der 5-Phenylrest im NMR-Spektrum als Singulett bei τ 2.67 absorbiert (Tab.9). 4- und 5-H erscheinen als AB-Spektrum mit $J_{4,5} = 8.7$ Hz bei τ 6.16 und 5.25.

Im IR-Spektrum (KBr) beobachtete man für die Estergruppen und die Enamin-Doppelbindung intensive Banden bei 1742/cm mit einer Schulter bei 1733/cm sowie bei 1675 und 1590/cm. Der IR-spektroskopische Vergleich mit 2-Dimethylamino-maleinsäure-dimethylester (Lit.43) scheint die Zuordnung von 98 zu bestätigen; dort findet man im IR-Spektrum (KBr) intensive Banden bei 1734, 1674 und 1580/cm. Unter Basenkatalyse kommt es somit zur Entbenzoylierung, nicht aber zur Aromatisierung zu 97; letzteres wurde auch bei gleichzeitiger Gegenwart von Sauerstoff nicht beobachtet. Eine thermische Abspaltung von Benzaldehyd aus 91 war nicht nachweisbar, vielmehr erhielt man 91 nach Erhitzen auf 160°C unter Luftabschluß unverändert zurück.

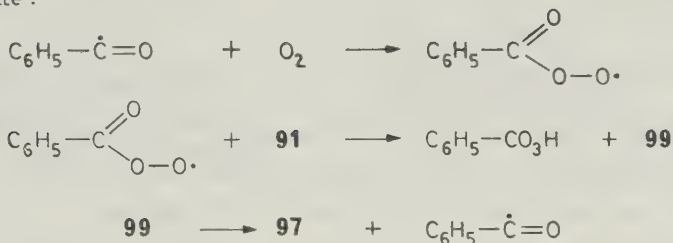
Kochte man dagegen 91 an der Luft in absolutem Benzol 64 Stunden unter Rückfluß, so erhielt man neben 76% des Pyrrols 97 noch 56% Benzoesäure.

Der Schluß lag nahe, daß die Aromatisierung von 91 in neutralem Medium (ohne Basenkatalyse) in Gegenwart von Sauerstoff über eine Radikalkette abläuft. Die Reaktion ist dabei analog dem Mechanismus der Benzaldehyd-Autoxidation zu formulieren.

Initiation :



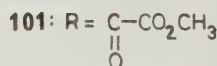
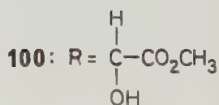
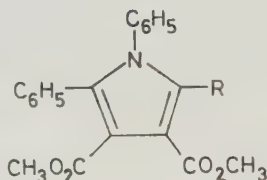
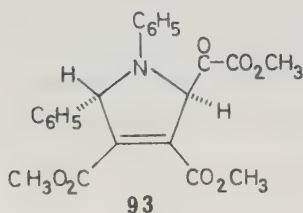
Kette :



Da im Reaktionsablauf Perbenzoesäure auftreten sollte, wurde in einem weiteren Versuch Diphenylsulfid als Abfangreagens für Persäuren (Lit.85) eingesetzt. Langsames Einleiten von Sauerstoff in die benzolische Lösung von 91 erbrachte nach 100 Stunden bei 45-50°C neben 82% 97 in 33-proz. Ausbeute Diphenylsulfoxid.

Das 2-Methoxalyl-3-pyrrolin 93 erleidet unter dem Einfluß von Sauerstoff eine unerwartete Isomerisierung. Erwärmte man die benzolische Lösung in einem verschlossenen Kolben 6 Tage auf 70°C, so entfärbte sich die anfänglich orangegelbe Lösung des Ausgangsaddukts nach blaßgelb. Man erhielt 82% des kristallinen, zu 93 isomeren (Molekulargewicht, Analyse) Alkohols 100. Wieder-

holte man jedoch den Versuch unter Sauerstoff-Abschluß in stickstoffgesättigter Lösung, so ließ sich der größte Teil des Ausgangsmaterials zurückisolieren.



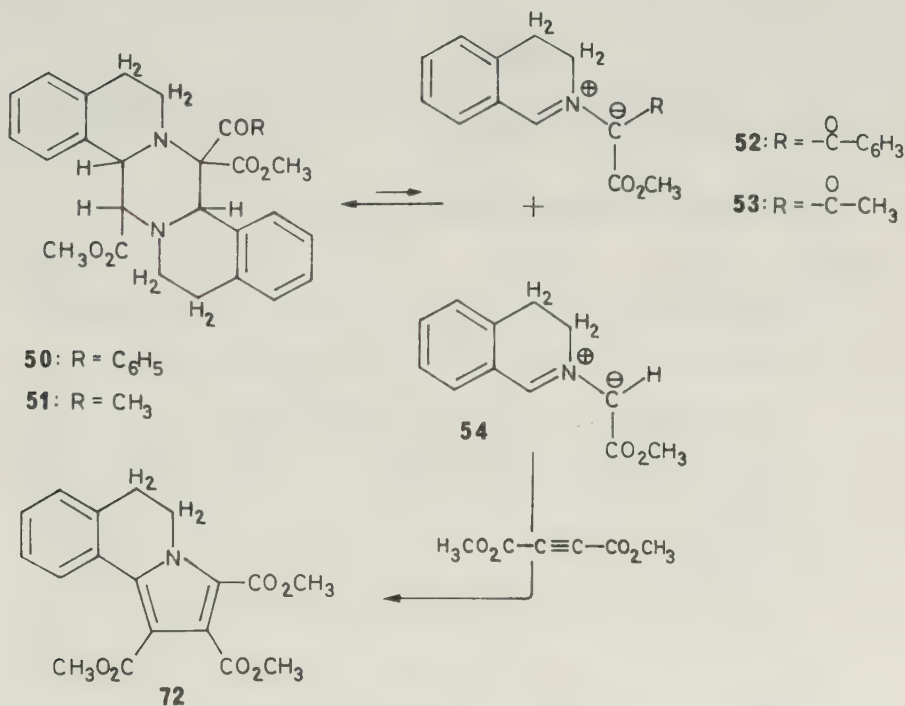
Im NMR-Spektrum von 100 erscheinen OH- und CH-Proton als AB-Spektrum bei τ 5.20 und 4.87 mit $J_{\text{OH,CH}} = 9.5$ Hz. Bei Zugabe von D_2O verschwindet das Doppeldublett und bei τ 4.88 erscheint das CH-Proton als Singulett. Das ungewöhnliche Sichtbarwerden der OH-Kopplung geht wohl auf den langsamen Austausch des Protons als Folge einer innermolekularen H-Brücke zurück. Das IR-Spektrum (KBr) zeigt eine OH-Schwingung bei $3450/\text{cm}$ (intensiv); in CCl_4 erscheint sie breit mit Spitzen bei 3520 und $3430/\text{cm}$.

Das Carbinol 100 ließ sich mit Chromtrioxid in Pyridin (Lit. 86) in 65-proz. Ausbeute zum α -Ketoester 101 oxidieren. Dieser Befund stützt die Struktur 100, da man mit Chloranil in Xylol, ausgehend von 93, ebenfalls 101 erhielt (37%).

Die Notwendigkeit von Sauerstoff für die Isomerisierung von 93 zu 100 läßt an eine intermolekulare H-Verschiebung über eine Radikalkette denken.

E. Azomethin-ylide aus Piperazin-Derivaten

Lösungen der farblosen Kristalle von 50 und 51 verfärbten sich beim Erwärmen von gelb nach rot. Um die reversible Spaltung in Azomethin-ylide nachzuweisen, wurden 50 und 51 mit Acetylen-dicarbonester unter Stickstoff 48 Stunden in trockenem Essig-ester unter Rückfluß gekocht. Nach schichtchromatographischer Aufarbeitung der Rückstände isolierte man in beiden Fällen das Pyrrol-Derivat 72 zu 48 bzw. 47%.

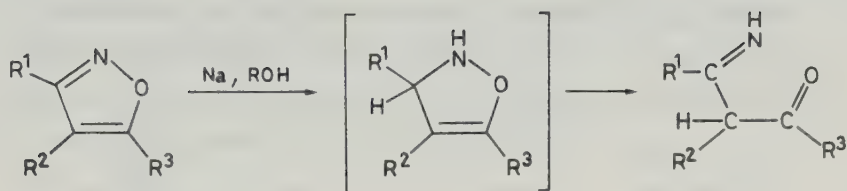


Die Ausbeuteangaben gehen von der Annahme aus, daß beide Azomethin-ylid-Typen 54 und 52 (bzw. 53) bei der Anlagerung an das Dipolarophil zu 72 führen. Die nicht üppigen Ausbeuten an 72, die man über die entsprechenden 4-Isoxazoline 5 (38% über 52) und 27 (38% über 53) erhielt, berechtigen zu dieser Annahme. Gleichgewichte zwischen 1,3-Dipolen und ihren Dimeren sind bei Azomethin-iminen der 3,4-Dihydroisochinolin- (Lit.87) und der Isochinolin-Reihe (Lit.27) schon früher beobachtet worden.

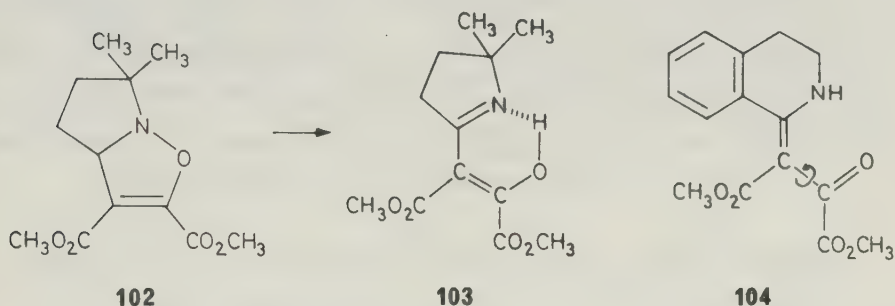
IV. Ringöffnungen der 4-Isoxazoline in protischen Medien

A. Tautomerisierung zu Enamin- β -Ketonen

Die prototrope Ringöffnung zu β -Keto-imin-Derivaten bzw. Enamin- β -Ketonen (Reaktionsschema S.9, Weg a) bietet neben der Ringkontraktion eine weitere Stabilisierungsmöglichkeit solcher 4-Isoxazoline, die ein Wasserstoffatom in der 3-Position besitzen. Der Verlust der schwachen NO-Einfachbindung kommt für die thermodynamische Triebkraft auf. Bereits 1891 hatte CLAISEN für die Bildung von β -Keto-iminen bei der Reduktion von Isoxazolen mit Natrium und Äthanol einen derartigen Reaktionsverlauf angenommen (Lit.88), ohne daß damals 4-Isoxazoline isoliert wurden. Entsprechend formulierte STAGNO d'ALCONTRES die katalytische Hydrierung der Isoxazole (Lit.89).



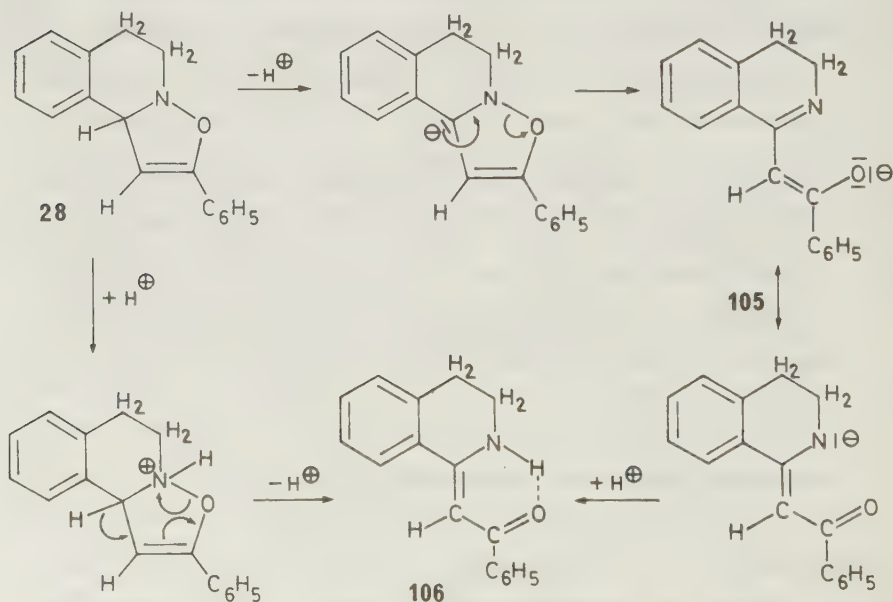
GRIGG beschrieb Addukte von 1-Pyrrolin-N-oxiden an Acetylen-dicarbonsäureester (z.B. 102), die sich schon bei Raumtemperatur in Pyrrolin-Derivate (z.B. 103) umlagern (Lit.20).



Wie schon S.6 erwähnt, wurde im Münchener Arbeitskreis 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid und Acetylendicarbonsäureester umgesetzt. Statt des Isoxazolins isolierte man ein Folgeprodukt des Enamin- β -Ketons 104, nämlich das Lactam 7. Die Möglichkeit einer von Säuren oder Basen induzierten Reaktion wurde im folgenden untersucht.

Als Modell diente das Phenylacetylen-Addukt 28 des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids. Beim Einwirken einer äquimolaren Menge von Kalium-tert.-butylat in tert.-Butanol auf 28 isolierte man nach 15 Stunden bei Raumtemperatur das gelbe, ölige, ringgeöffnete

Isomere 106 in 82-proz. Ausbeute. Erhitzte man andererseits eine Lösung von 28 in Eisessig, der mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt wurde, 1 Stunde auf 100°C, so entstand ebenfalls 106, und zwar zu 64%. Die Ringöffnung zum β -Ketoimin, das wohl meist wie in 106 als Enamin-H-chelat vorliegt, wird also durch Säure oder Base katalysiert. Im NMR-Spektrum von 106 (Abb.12) absorbieren neun aromatische Wasserstoffe und das NH bei τ 1.9-3.1. Das scharfe Singulett des Vinylprotons liegt bei τ 3.67. Setzte man D₂O zu, so erschien nicht nur das Integral des Multipletts bei τ 1.9-3.1 um ein Proton vermindert, sondern auch das Vinyl-H-Singulett ging auf etwa die halbe Fläche zurück; das Integral der 3,4-Methylen-Gruppen diente dem Vergleich. Der teilweise Austausch des Vinylprotons ist wohl auf Tautomerie-Gleichgewichte zurückzuführen.



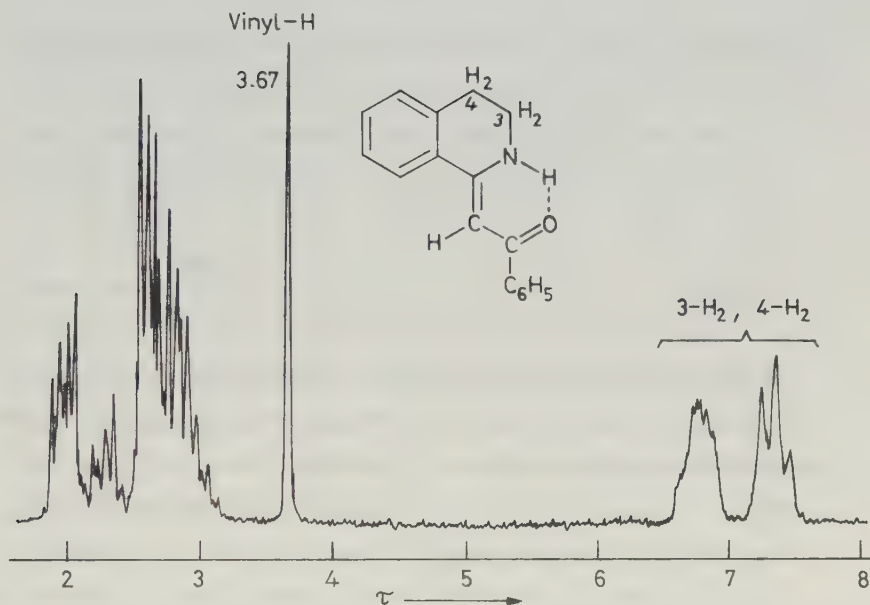
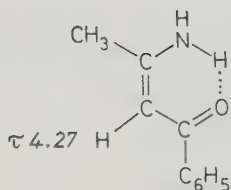


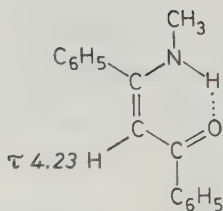
Abb.12. ^1H -NMR-Spektrum von 1-Phenacyliden-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (106) in CDCl_3 bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

Das Multipllett der zum Stickstoff benachbarten 3-Methylenprotonen ist verbreitert. Bei der Zugabe von D_2O verschwindet die dafür verantwortliche CH-NH -Kopplung und diese Signalgruppe erscheint ebenso scharf wie die der 4-Methylenprotonen.

Auch in den NMR-Spektren des 2-Amino-1-benzoyl-1-propens (107, Lit.90) und des β -Benzoyl- α -methylamino-styrols (108, Lit.34b) entziehen sich die NH -Protonen der direkten Beobachtung. In der erstgenannten Verbindung tritt ebenfalls eine NH-CH -Kopplung auf.



107



108

Das IR-Spektrum (Film) von 106 ist charakteristisch für ein vinyloges Carbonamid. Als Enol-chelat erscheint die konjugierte Arylketon-Gruppe nicht im "normalen" Bereich $\approx 1.660/\text{cm}$, sondern bei der deutlich tieferen Wellenzahl $1612/\text{cm}$ (Lit. 91). Weitere intensive Banden liegen bei 1600 und $1583/\text{cm}$ sowie eine sehr breite Bande mit Schultern (1536 , $1518/\text{cm}$) bei $1560/\text{cm}$; vermutlich treten neben der C=C Frequenz gekoppelte Schwingungen auf. Im vergleichbaren 107 beobachtet man intensive Banden bei 1625 , 1593 , 1568 (breit und $1533/\text{cm}$ (Lit.91).

Eine sehr schwache breite Bande bei $3220/\text{cm}$ im IR-Spektrum von 106 muß der NH-Schwingung zugeordnet werden. Die außerordentlich geringe Intensität sowie der unveränderte Habitus in konzentrierter und verdünnter CCl₄-Lösung zeigen die intramolekulare Wasserstoffbrücke an. Bei cis-konfigurierten, vinylogenen Amiden sekundärer Amine beobachtet man für das chelatisierte N-H eine breite, wenig intensive Bande bei $3160/\text{cm}$ (Lit.92).

Nach Deprotonierung von 28 geht das mesomerie-stabilisierte Anion unter Ringöffnung in das Enolation 105 über; hier kann die negative Formalladung vom Sauerstoff und vom Stickstoff

übernommen werden. Aufnahme eines Protons führt dann zum isolierten Enamino-Keton 106. Protoniert man andererseits den wenig basischen 4-Isloxazolin-Stickstoff in 28, so läßt sich auch hier unter Abgabe des 10b-H der Ring zu 106 öffnen.

Bei der Umsetzung von Isloxazolium-salzen und Grignardverbindungen beobachteten ADACHI, HARADA, MIYAZAKI und KANŌ (Lit. 34b) das Auftreten von Enamin- β -Ketonen neben 4-Isloxazolinen. Eine basen-katalysierte Ringöffnung der letzteren ist denkbar, wenngleich die japan. Autoren andere Reaktionswege - nicht über die 4-Isloxazoline - für die Bildung der Enamino-Ketone verantwortlich machen.

B. Spaltung über eine reversible säurekatalysierte Alkoholaddition

1. 6,10b-Dihydro-5H-isloxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäuremethylester (4) und sein 2-Phenyl-Derivat 5

Die tricyclischen 4-Isloxazoline 4 und 5 wurden in schwefelsaurem Methanol 3 Stunden unter Rückfluß gekocht; in Tab.10 sind die Reaktionsbedingungen und Ausbeuten wiedergegeben.

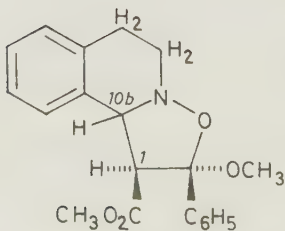
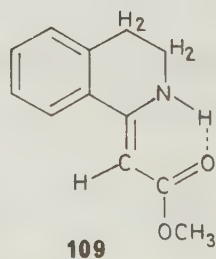
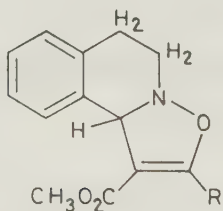
In verdünnter Lösung beobachtete man Alkoholaddition an die Enoläther-Doppelbindung von 5. Dabei isolierte man zwei der möglichen vier diastereomeren Anlagerungsprodukte, nämlich 110a und b; die relative Konfiguration von C-1 und 10b ist nicht geklärt, wenngleich man trans-Anordnung der H-Atome vermuten darf. Die Methanol-Addukte wurden schichtchromatographisch getrennt.

Behandelte man ein kristallines Gemisch von 110a und 110b mit konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur, so ließ sich Methanol wieder abspalten und 5 in 69-proz. Ausbeute zurückgewinnen. Die Stabilität der sonst so reaktionsbereiten 4-Isoxazoline in konz. Schwefelsäure erscheint bemerkenswert.

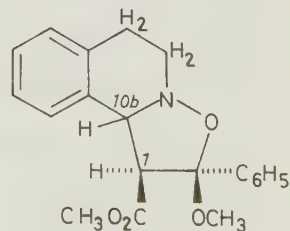
Im übrigen traten bei der Behandlung von 5 mit Methanol/Schwefelsäure höheren Säuregehalts Produkte der Ringöffnung in den Vordergrund. Als Base war der Enamino-carbonester 109 von den restlichen Produkten bequem abzutrennen. Ausgehend von 4 hatte CHRISTL das gleiche Spaltprodukt 109 in hoher Ausbeute isoliert (Lit.15).

4: R = H

5: R = C₆H₅



110a



110b

Tab.10. Produkte der schwefelsauren Spaltung der 4-Isoxazoline 4 und 5 in Methanol

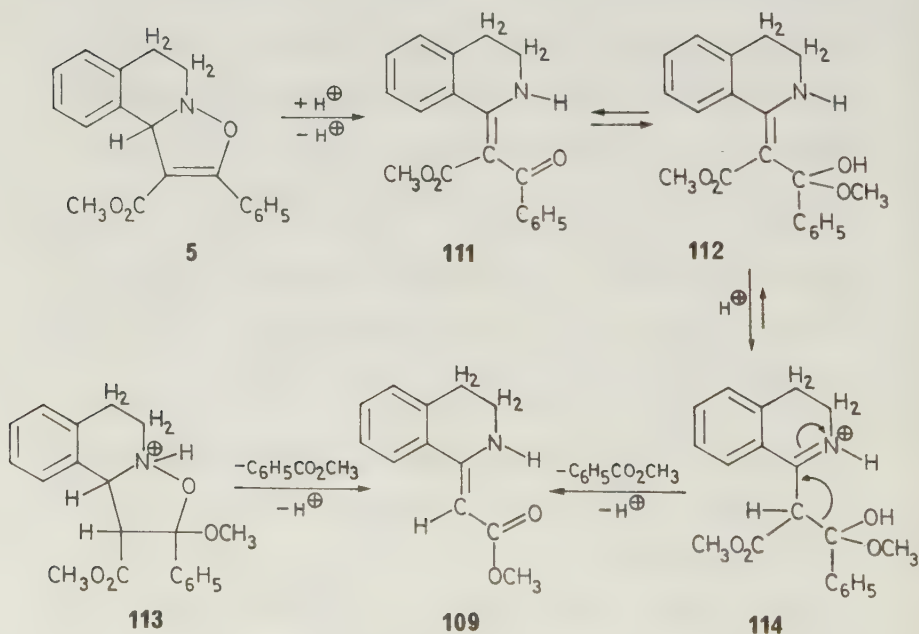
4-Is-oxazolin	% H ₂ SO ₄	Ausbeute %				
		<u>110a</u>	<u>110b</u>	<u>109</u>	C ₆ H ₅ CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅ COCH ₃
<u>5</u>	7	18	45	4	~ 3	< 1
<u>5</u>	44			22	24	45
<u>4</u>	10			68		

Eine Strukturzuordnung von 110a und b, allerdings nicht bezüglich der Stellung von 1- und 10b-H, ermöglicht das NMR-Spektrum. Die Hochfeldverschiebung der Methylester-Gruppe in 110a (τ 7.12) spricht für ihre cis-vic.-Stellung zum Phenylrest. 1- und 10b-H erscheinen als Dubletts mit $J_{1,10b} = 8.1$ Hz bei τ 5.87 und 4.55. 110b zeigt das Methylester-Signal bei τ 6.24. Das Dublett des 1-H ist durch den cis-vic.-Benzolkern nach höherem Feld verschoben (τ 6.56); $J_{1,10b}$ beträgt 7.1 Hz. Das 10b-H absorbiert wie in 110a bei τ 4.55 (Dublett). Die Singuletts bei τ 6.83 (110a) und 6.75 (110b) werden dabei dem Acetal-methoxyl, das sich in 110a und b nur wenig unterscheiden sollte, zugeordnet.

Das NMR-Spektrum von 109 zeigt neben einem Methylester-Signal bei τ 6.33 das Singulett eines vinyllischen Protons bei 4.83. Aus Inkrementen berechnet sich der τ -Wert des olefinischen Protons in 109 zu 4.82 (Lit.36). Ein breites Signal bei τ 0.95 läßt sich mit D₂O langsam austauschen und ist dem NH zuzuordnen.

IR-Banden (CCl_4) bei 1654 und 1613/cm weisen 109 als Enamin- β -carbonester aus. In konzentrierter Lösung läßt sich eine NH-Schwingung bei 3287/cm erkennen. Daß sie sich auch bei 250-facher Verdünnung nicht verändert, steht im Einklang mit intramolekular chelatisiertem NH in 109 (Lit.43).

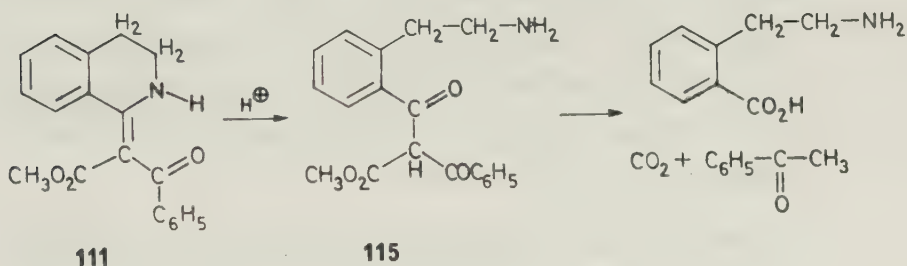
Benzoessäure-methylester und Acetophenon wurden durch IR- und NMR-Spektrenvergleich identifiziert.



Wie ist die Bildung dieser Spaltungsprodukte zu deuten? Ob dabei von 5 oder 110 auszugehen ist, läßt sich wegen der Reversibilität der Alkoholaddition nicht entscheiden. Die Bildung von 109 ist über beide Produkte denkbar. Zusammen mit 109

sollte Benzoesäure-methylester entstehen, zumal beide Substanzen in ähnlichen Ausbeuten anfielen.

Nimmt man analog zu 28 eine säurekatalysierte Ringöffnung 5 → 111 an, so entspricht der Übergang von 111 in 109 + Methylbenzoat der säurekatalysierten Methanolyse eines β -Ketocarbonesters. Im einzelnen kann man zunächst die Bildung des Halbacetals 112 formulieren. Protonierung des Enamin-carbonester-Systems am nucleophilen β -C-Atom führt zum Carbbimmonium-ion 114, dessen Fragmentierung die isolierten Produkte ergibt. Das gleiche Ergebnis würde die Spaltung des protonierten Alkoholaddukts 113 erwarten lassen. Analog vollzieht sich die Bildung von 109 aus 4 unter Abspaltung von Methylformiat.



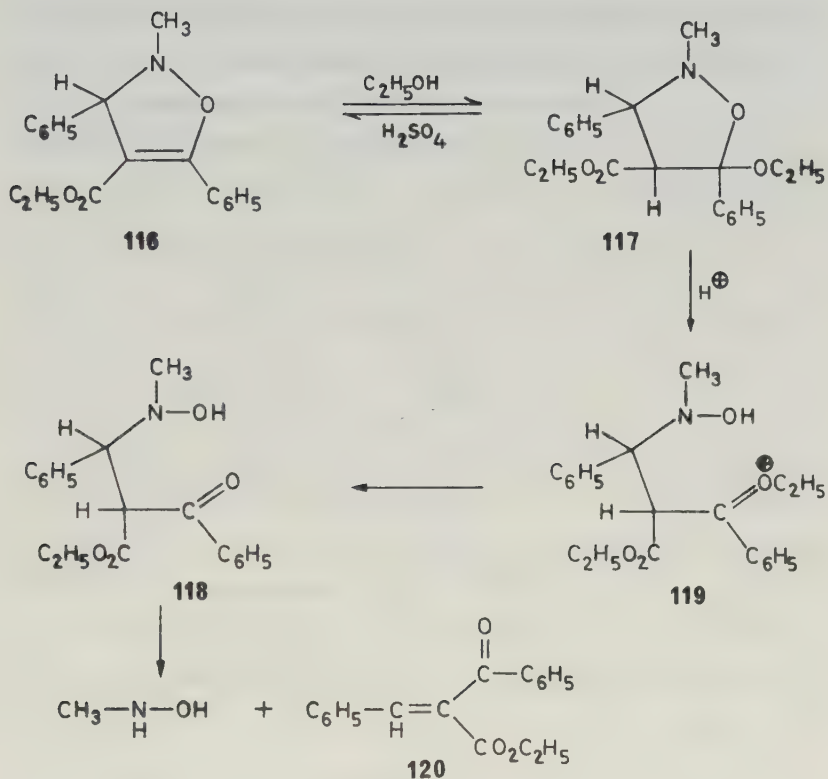
Die Bildung von Acetophenon, die in stark saurem Medium 45% erreicht, ist nur schwer zu interpretieren, da kein korrespondierendes Bruchstück aufgefunden wurde. Denkbar wäre die Hydrolyse des Enamins 111 zur Triacylverbindung 115, deren saure Methanolyse zu Benzoylessigsäureester und unter Decarboxylierung der freien Säure zu Acetophenon führen sollte.

2. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-
äthylester (116)

Eine Lösung von 116 in schwefelsaurem Äthanol ergab nach 14 Tagen bei Raumtemperatur zwei isomere Alkohol-Additionsprodukte 117a,b in 36- und 33-proz. Ausbeute (NMR-spektroskopische Bestimmung). Durch Säulenchromatographie wurden die Addukte getrennt; die NMR-Spektren erlaubten jedoch keine eindeutige Zuordnung unter den vier möglichen Strukturisomeren. Bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf 117a,b wurde Äthanol auch hier wieder abgespalten, und 116 ließ sich zurückgewinnen (64%). Neben 117a,b tragen ca. 3% α -Benzoyl-zimtsäure-äthylester (120) auf, identisch mit einem authentischen Präparat (Lit.93). Versetzte man eine äthanolische Lösung von 117a,b mit 2N HCl und kochte 3 Stunden unter Rückfluß, so schied sich beim Abkühlen das kristalline 120 in 81-proz. Ausbeute ab. Das Auffinden von N-Methylhydroxylamin in der Mutterlauge (Nachweis als Pikrat) macht nachfolgenden Reaktionsablauf wahrscheinlich.

Die Protonierung von 117 kann am Stickstoff, im Gleichgewicht aber auch am Ringsauerstoff erfolgen. Unter Erhaltung der NO-Bindung öffnet sich nun der Fünfring zum Oxonium-ion 119. Die Hydrolyse dieses Ions führt zum Hydroxylamino-keton 118, das eine säurekatalysierte Eliminierung erleidet. Diesem Typ von Spaltung werden wir bei der Hydrierung von 4-Isioxazolinen wieder begegnen (Kap.V,B, Lit.34b,c).

Daß die Reaktion in der Tat über das Äthanol-Addukt 117 verläuft, zeigt sich, wenn man 116 und 117 in einem schwefelsauren

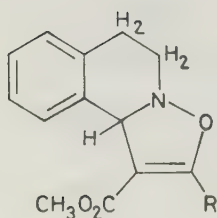


Tetrahydrofuran/Wasser-Gemisch 14 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt. Während sich **116** zu 70% zurückisolieren ließ, wurde **117** zu 67% in **120** übergeführt.

V. Zur katalytischen Hydrierung der 4-Isoxazoline

A. Addukte des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids an Acetylen-carbonester

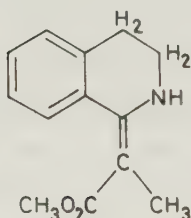
Katalytische Hydrierungen der 4-Isoxazoline wurden zur Bestätigung der Additionsrichtung herangezogen (Lit.10). SEIDL untersuchte im Münchener Arbeitskreis die Hydrierung von 4 und isolierte ein kristallines Produkt, dem er die Struktur 121 zuschrieb:



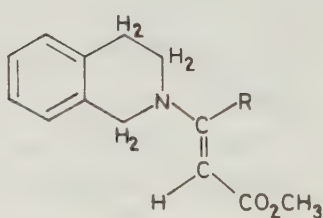
4: R = H

5: R = C₆H₅

27: R = CH₃



121



122: R = H

123: R = CH₃

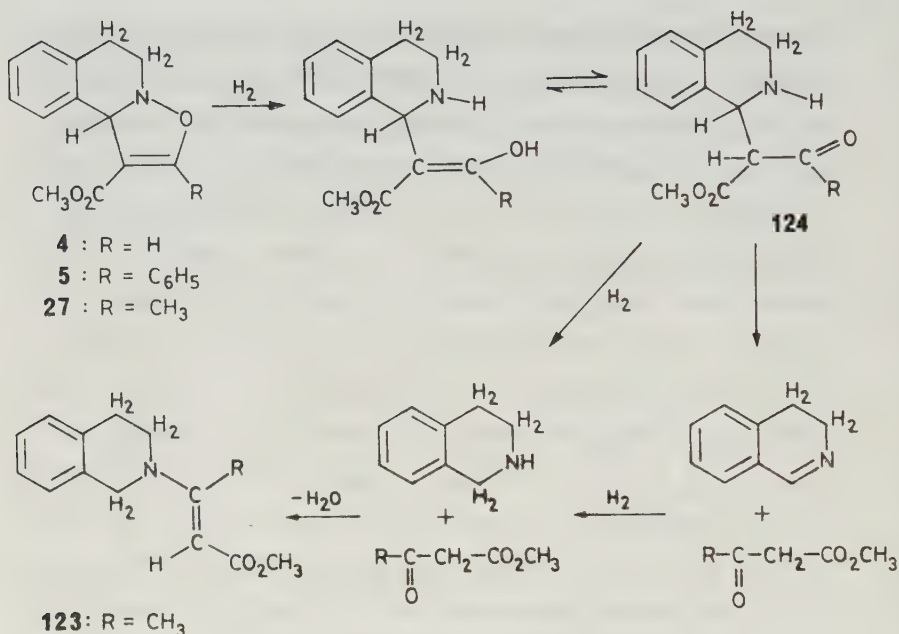
CHRISTL vermutete aufgrund des NMR-Spektrums das Enamin 122. Durch unabhängige Synthese aus Tetrahydro-isochinolin und Propiolsäure-methylester sicherte er diese Struktur (Lit.15). Bei der katalytischen Hydrierung von 27 mit Raney-Nickel in Methanol erhielt CHRISTL analog 123 in 20-proz. Ausbeute. Daneben entstand Tetrahydro-isochinolin zu 36%. Ausgehend von Tetrolsäure-methylester ließ sich 123 (ebenso wie 122) unabhängig darstellen (Lit.15).

Es galt nun, die Bildungsweise dieser auf den ersten Blick

unerwarteten Produkte zu klären. Die Hydrierung von 27 wurde wiederholt. An Stelle von Raney-Nickel in Methanol, das teilweise zu schwer reproduzierbaren Ergebnissen führte, setzte man jedoch 10-proz. Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in trockenem Essigester ein. In diesem System erfolgte die Wasserstoffaufnahme sehr rasch (15 Minuten), wodurch sich Folgereaktionen vermeiden ließen. Nach beendeter Aufnahme (1.75 Moläquiv.) wurde das Lösungsmittel bei 0°C sofort im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Laut NMR-Spektrum enthielt der ölige Rückstand nur Acetessigsäure-methylester und Tetrahydro-iso-chinolin in 86- bzw. 70-proz. Ausbeute. Ließ man die Mischung einige Stunden bei Raumtemperatur stehen, so wurde die Bildung von 123 aus den beiden Komponenten NMR-spektroskopisch beobachtet. Bewahrte man dementsprechend eine hydrierte Lösung von 27 60 Stunden bei 20°C auf, so entstand 123 zu 58%. Die Hydrierung eines äquimolaren Gemischs von Acetessigester und 3,4-Dihydroisochinolin führte zum selben Ergebnis.

Die Umsetzung des 4-Isoxazolins 5 mit Wasserstoff entsprach dem gleichen Reaktionstyp. Nach rascher Aufarbeitung fielen 71% Benzoylessigsäure-methylester und 63% Tetrahydro-isochinolin an. Ketoester und heterocyclische Base wurden in beiden Fällen durch Ausschütteln getrennt. Die Identität der einzelnen Komponenten, 123 inbegriffen, wurde durch IR- und NMR-Spektrenvergleich sichergestellt.

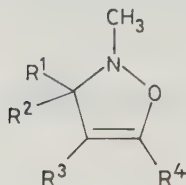
Die sich bei der Hydrierung abspielende Reaktionsfolge muß also Spaltung und Rekombination beinhalten:



Der erste Schritt ist die Hydrogenolyse der schwachen NO-Bindung des 4-Isoxazolins. Die spontane Spaltung des Aminoketons 124 entspricht einer Retro-Aldolisierung und führt zu Dihydroisochinolin und dem entsprechenden Acylessigester. Nun wird die CN-Doppelbindung der cyclischen Schiffbase hydriert. Auch eine direkte Hydrogenolyse von 124 in sekundäres Amin und Ester ist denkbar, wenngleich mir dafür keine Analogie bekannt ist. Die Kondensation des Tetrahydro-isochinolins mit dem β -Ketoester zu 123 ist eine von der Hydrierung unabhängige Folgereaktion. Dieser Reaktionstyp wurde bereits 1885 an Acetessigester und Methylamin beobachtet (Lit.94,85).

Die Reaktionsfolge bei der Hydrierung der tricyclischen Isoxazoline, so interessant sie auch ist, beansprucht natürlich keinerlei

Tab.11. N-Methyl-4-isoxazoline und ihre Hydrierungsprodukte



4-Is-oxazolin	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	isolierte Produkte	Lit.
<u>29</u>	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	<u>125,131,133</u>	
<u>30</u>	C ₆ H ₅	H	CO ₂ CH ₃	C ₆ H ₅	<u>134</u>	15
<u>126</u>	C ₆ H ₅	H	H	CO ₂ CH ₃	<u>136</u>	10
<u>127</u>	CH ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅	<u>132,133</u>	34b
<u>128</u>	CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	<u>132</u>	34b
<u>129</u>	C ₆ H ₅	H	H	H	<u>132</u>	34c

CHRISTL hydrierte 30 mit Raney-Nickel in Methanol und isolierte dabei den α -Benzyl- β -hydroxy-hydrozimtsäure-methylester 134 (R¹, R⁴ = C₆H₅, R² = H, R³ = CO₂CH₃) in 66-proz. Ausbeute. Aus α -Brom-hydrozimtsäure-methylester gelang mit Zink und Benzaldehyd durch REFORMATZKY-Synthese die unabhängige Darstellung (Lit.15).

Mechanistisch lassen sich mehrere Wege diskutieren (s.Schema): In Analogie zu den Addukten der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe sollte primär rasche Hydrogenolyse der NO-Bindung stattfinden. Das Aminoketon 130 kann nun in 132 und Methylamin dissoziieren oder durch Wasserstoff in 133 und das Amin gespalten werden.

Weitere Wasserstoffaufnahme von 132 und 133 führt dann zu 134.

Andererseits könnte die Hydrierung von 30 auch über den Aminoalkohol 135 verlaufen. Die ersten Stufen wären dabei Absättigung der Doppelbindung und NO-Hydrogenolyse. Hydrogenolyse von Methylamin aus 135 liefert wieder 134. Hydrierungsprodukte des Typs 134 wurden dementsprechend auch in der Reihe der gesättigten Isoxazolidine beobachtet (Lit.8a), allerdings vornehmlich unter Bildung von Anilin bei der Hydrogenolyse.

Bei der Hydrierung der 4-Isoxazoline 127-129 wird vermutlich der zuerst skizzierte Weg beschritten (Lit.34b,c). KANÖ und Mitarbeiter isolierten, ausgehend von 127 - die Reaktion wurde nach Aufnahme von 1,5 Moläquivalenten Wasserstoff unterbrochen -, neben α -Äthyl-propiofenon (133) eine geringe Menge des Olefins α -Äthyliden-propiofenon (132, $R^1, R^3 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^4 = C_6H_5$). Produkte des Typs 132 fielen auch bei der Hydrierung von 128 und 129 an, im letzteren Fall sogar 52% Zimtaldehyd (132, $R^1 = C_6H_5$, $R^2, R^3, R^4 = H$). Diese Befunde machen die spontane Eliminierung von Methylamin aus 130 wahrscheinlich.

Bei der Hydrierung von 29 mit Palladium-Aktivkohle in trockenem Essigester laufen zwei der bislang beobachteten Wege nebeneinander ab. 29 nahm in 30 Minuten 2 Moläquivalente Wasserstoff auf. Nach rascher Aufarbeitung - Abziehen des Lösungsmittels bei 0°C, 14 Torr und Trennung der neutralen und basischen Komponenten durch Ausschütteln - erhielt ich neben 46% N-Methylbenzylamin (125, $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$) durch destillative Trennung 27% Acetessigester (131, $R^3 = CO_2CH_3$, $R^4 = CH_3$) und 32% α -Benzyl-acetessigester (133, $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 =$

CO_2CH_3 , $\text{R}^4 = \text{CH}_3$). IR- und NMR-Spektren der isolierten Produkte waren mit denen authentischer Präparate identisch. Im Ringöffnungsprodukt (Typ 130) aus 29 findet also neben der Abspaltung von Methylamin auch die Trennung der ursprünglichen 3,4-Kohlenstoffbindung durch Retro-Aldolisierung statt; dieser Reaktionstyp trat in der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe bevorzugt auf.

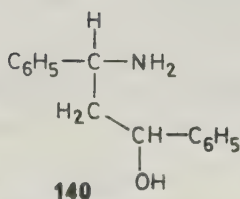
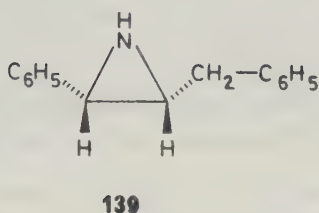
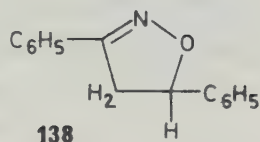
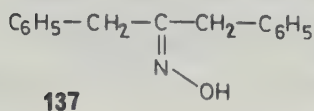
Der erneute Ringschluß zum Pyrrolidon 136 ($\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{H}$) ist nur dann möglich, wenn das Ausgangs-Isoxazolin eine Carbonester-Gruppe in der 5-Stellung besitzt. Ausgehend von 126 wurde 3-Hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2-pyrrolidon (136, $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, R^2 , $\text{R}^3 = \text{H}$) in hoher Ausbeute isoliert (Lit.10). Die Bildung des Lactams ist dabei nur über die Aminoalkohol-Vorstufe 135 denkbar.

VI. Zur Lithiumalanat-Reduktion der 4-Isoxazoline

Die Lithiumalanat-Reduktion von Ketoximen ist eine bekannte Darstellungsmethode für primäre Amine (Lit.96). KITAHONOKI, KOTERA et al. untersuchten diese Reaktion in Tetrahydrofuran und entdeckten einen neuen Syntheseweg für Aziridine (Lit.97, 98). Ausgehend vom Dibenzylketoxim (137) beispielsweise, erhielten die Autoren das cis-disubstituierte Aziridin 139 zu 77%; das entsprechende primäre Amin entstand nur untergeordnet (Lit.98).

2-Isoxazoline, die man als cyclische O-Alkyl-oxime auffassen kann, verhalten sich ähnlich. 138 ergibt mit Lithiumalanat in

Tetrahydrofuran neben dem Aminoalkohol 140 (26%) das Aziridin 139 in 31-proz. Ausbeute (Lit.99).



Diese Befunde seien unseren Versuchen zur Lithiumalanat-Reduktion der 4-Isoxazoline vorausgestellt; zeigen sie doch die Vielfältigkeit des Geschehens bei der Reduktion mit komplexem Hydrid. Der Tendenz zum Aziridin-Ringschluß unter diesen Bedingungen werden wir unten wieder begegnen.

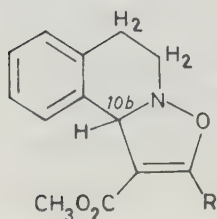
A. Addukte des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids

1. Propiolsäure- und Tetrolsäure-methylester Addukt

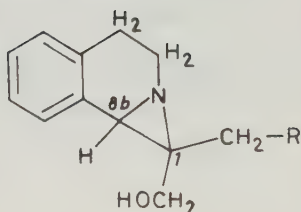
a. Reduktion und Struktur der Produkte

CHRISTL erhielt bei der Lithiumalanat-Reduktion des 4-Isoxazolins 4 in Äther zu 73% ein kristallines Reaktionsprodukt, dessen analytische und spektroskopische Daten dem Aziridin-Derivat 141

entsprachen (Lit.15).



	R	
4	H	141
4d	D	141d
27	CH ₃	142

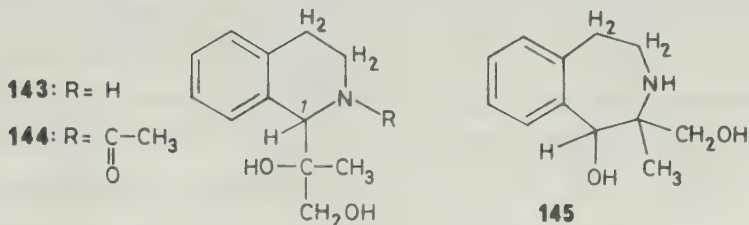


Protonen an 3-gliedrigen Ringen absorbieren im NMR-Spektrum bei hohem Feld. In Einklang damit erscheint das 8b-H im Spektrum von 141 (Abb.13) als Singulett bei τ 7.00. Im cis-2-Phenyl-3-methyl-aziridin beträgt die chemische Verschiebung des vergleichbaren 2-H τ 6.82; die zum Phenylrest cis-vicinale Methylgruppe liegt bei τ 9.12 (Lit.98d). In 141 beobachtet man das Singulett der Methylgruppe bei ähnlich hohem Feld (τ 9.07). Die beiden Hydroxymethylenprotonen erscheinen als AB-System bei τ 6.33 und 6.51 mit $J = 11.0$ Hz. Die Anisochronie dieser beiden Wasserstoffe ist auf die Nachbarschaft eines Chiralitätszentrums zurückzuführen. Das Singulett des OH-Protons bei τ 5.22 läßt sich mit D₂O austauschen, seine Lage ist konzentrationsabhängig. Das IR-Spektrum (CCl₄) zeigt die OH-Schwingung bei 3420/cm.

Bei der analogen Umsetzung von 27 gelangte man zu 85% des Äthyl-aziridins 142. Das NMR-Spektrum weist gegenüber 141 nur geringfügige Unterschiede auf. Es zeigt das 8b-H bei τ 7.04, die Hydroxymethylenprotonen als AB-Spektrum (τ 6.22, 6.49, $J = 11.5$ Hz) sowie ein OH-Proton bei τ 5.40. Zusätzlich tritt das

komplexe Multipllett einer Äthylgruppe am Chiralitätszentrum auf (τ 8.3-9.3).

Das zunächst ganz unerwartete Auftreten des Aziridin-Ringes in den Reduktionsprodukten bot Anlaß genug, diesen 3-gliedrigen Heteroring über die spektralen Befunde hinaus zu sichern. Aziridine können durch saure Hydrolyse in die ringgeöffneten Aminoalkohole überführt werden. Erhitzte man 141 in wässriger 2N Schwefelsäure 6 Stunden zum Sieden, so ließ sich der kristalline Aminoalkohol 143 zu 50% isolieren.



Im NMR-Spektrum (Abb.14) erscheint das 1-H der Benzylamin-Gruppierung bei τ 5.75; es ist aus dem 8b-H in 141 bei τ 7.00 hervorgegangen. Das etwas deformierte Singulett bei τ 6.28 entspricht drei Wasserstoffatomen und verschwindet bei der Zugabe von D_2O . Es ist dem NH und den beiden OH in 143 zuzuordnen. Für die NH- und OH-Schwingungen treten im IR-Spektrum (KBr) Banden bei 3285 (scharf) und 3380/cm (breit) auf.

Die Ringöffnung von 141 verläuft über die Protonierung des Aziridin-Stickstoffs. Unter Lösung einer der beiden CN-Bindungen des 3-gliedrigen Ringes entsteht nun ein Carbonium-ion, das mit

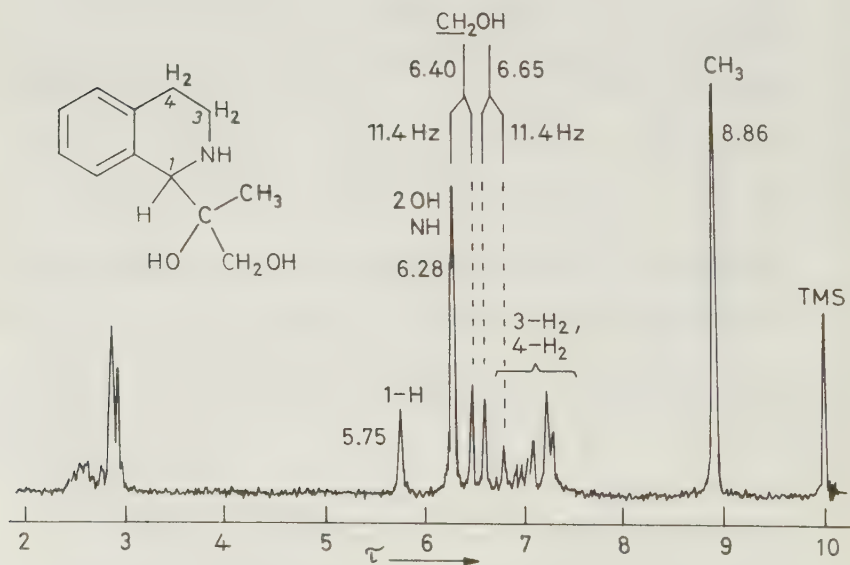
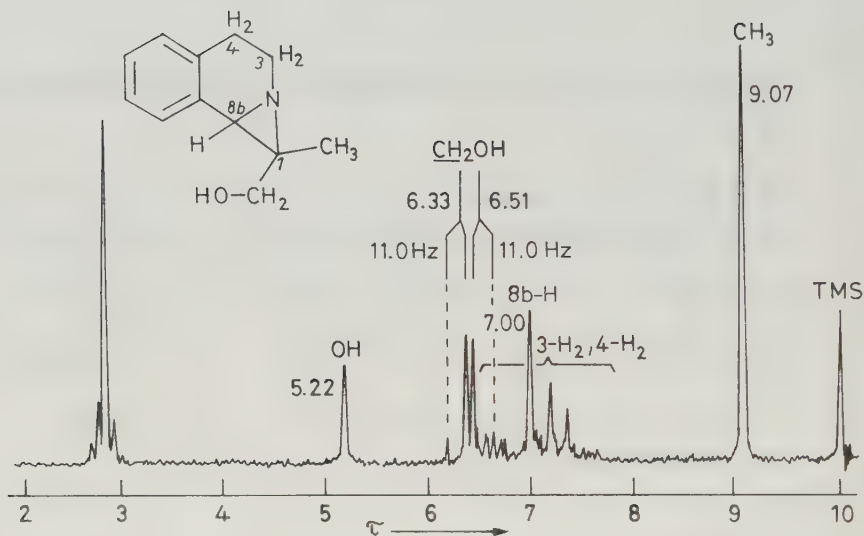


Abb.13 und 14. ¹H-NMR-Spektren des Aziridins **141** und seines Hydrolyseprodukts **143** bei 60 MHz in CDCl₃ mit TMS als internem Standard

Wasser 143 oder 145 erwarten läßt. Beide Strukturalternativen lassen sich mit den NMR-Daten vereinbaren. Einen ersten Hinweis bot das Massenspektrum des Hydrolyseprodukts. Mit erstaunlicher Ausschließlichkeit tritt nur ein intensiver Peak bei $m/e = 132$ auf. Er entspricht dem Tetrahydro-isochinolyll-Kation, das bei der Abspaltung des Propandiol-Rests aus 143 entstehen sollte.

Die relative Stellung der OH-Gruppen in 143 und 145 ermöglichte eine chemische Unterscheidung der beiden Strukturen. 143 als 1,2-Glykol sollte im Gegensatz zum 1,3-Glykol 145 mit Perjodsäure gespalten werden (Lit.100). Da auch α -Aminoalkohole diese Reaktion zeigen, N-Acylreste jedoch unbehelligt bleiben (Lit.101), wurde die NH-Funktion in 143 durch den Acetylrest geschützt. Führt man die Reaktion mit Acetanhydrid in absolutem Methanol bei Raumtemperatur aus, so wurden die Hydroxylgruppen nicht angegriffen (Lit.102). Das IR-Spektrum des zu 61% isolierten Acetyl-Derivats 144 zeigt im Bereich der Carbonylfrequenzen nur die breite Amid I-Bande bei 1605/cm und schließt damit eine Esterfunktion aus.

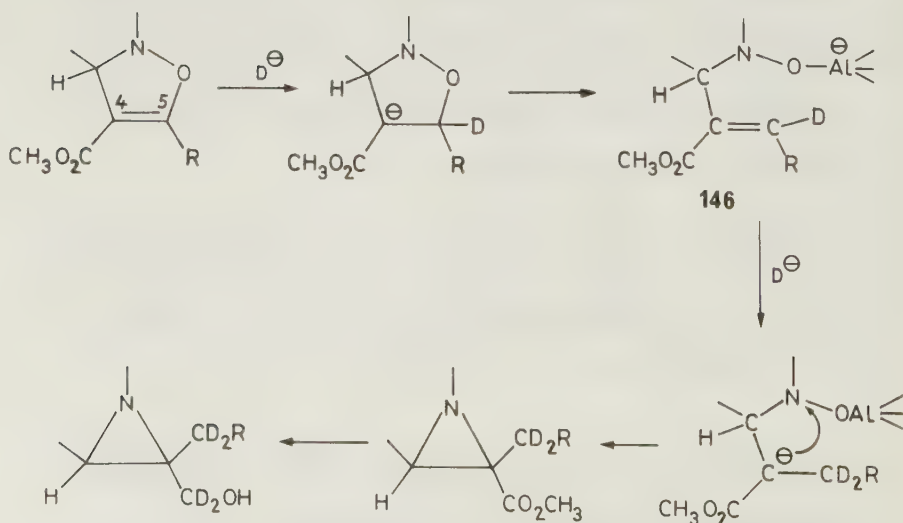
Aus 144 erhielt man mit wässriger Perjodsäure 80% Formaldehyd, der als Dimedon-Addukt bestimmt und nachgewiesen wurde. Die analytische Bestimmung des Perjodsäure-Verbrauchs ergab 92-proz. Umsatz (Lit.103).

b. Reduktion mit Lithium-aluminium-deuterid und Mechanismus

Wie läßt sich die Bildung der Aziridine 141, 142 aus den entsprechenden 4-Isoxazolinen erklären? Deuterium-Markierung gab

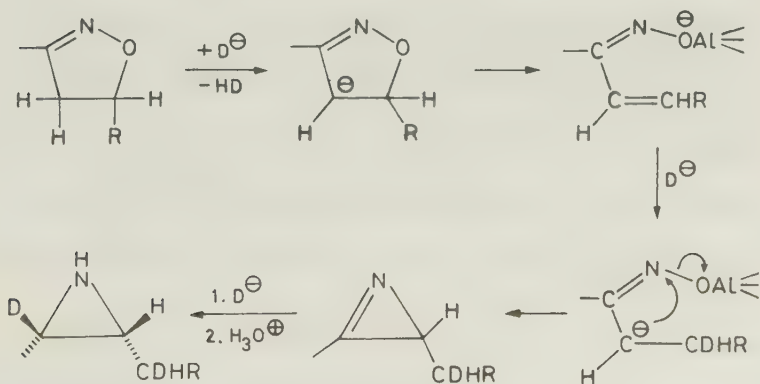
Anhaltspunkte für den Reaktionsablauf (Lit.15). Reduzierte man 4d, das Addukt des Dihydroisochinolin-N-Oxids an $[\beta\text{-D}]\text{-Propiolsäure-methylester}$, mit Lithiumalanat, so fand sich das Deuteriumatom in der Methylgruppe des Aziridins 141d wieder. Die beiden Protonen des Methylrests erschienen jetzt verbreitert bei τ 9.07; bei Dehnung des Signals ist die Tripletstruktur mit $J_{\text{H,D}} = 1.9 \text{ Hz}$ zu erkennen.

Behandelte man dagegen 4 mit Lithium-aluminium-deuterid, so wurden die Hydroxymethylen-Protonen durch Deuterium ersetzt (Reduktion der Estergruppe) und der Methylrest enthielt nun zwei Deuteriumatome; das verbliebene Proton absorbiert als breites Singulett bei τ 9.07. Das unveränderte 8b-H im Aziridin ist somit aus dem 10b-H des 4-Isloxazolins hervorgegangen. Der folgende Mechanismus trägt diesen Befunden Rechnung:



Der erste Schritt ist als nucleophile Addition eines Deuteridions an das α,β -ungesättigte Carbonester-System des 4-Is-oxazolins zu formulieren. Die negative Ladung kann durch die Estergruppe stabilisiert, andererseits aber auch durch Ringöffnung vom komplexierten NO-Sauerstoff übernommen werden. Dadurch wird ein α,β -ungesättigter Carbonester zurückgebildet, der erneut Deuterid anlagert. Nach Art einer intramolekularen nucleophilen Substitution kann nun unter Austritt des Aluminatsauerstoffs der Aziridinring geschlossen werden. Jetzt erst sollte die Reduktion der Estergruppe zum Alkohol stattfinden. Würde die Estergruppe eingangs reduziert, gäbe es keine Motivierung für den Deuterid-Angriff am C-5.

Aufgrund mechanistischer Untersuchungen formulierten KOTERA und Mitarbeiter für die Reduktion der 2-Isoxazoline einen Reaktionsverlauf, der wegen seiner engen Beziehung zum obigen Schema angeführt sei (Lit.104):

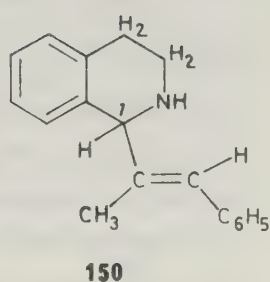
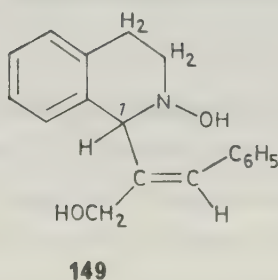
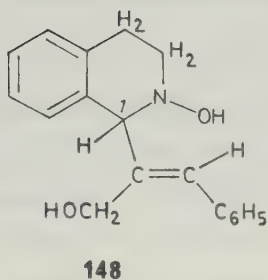
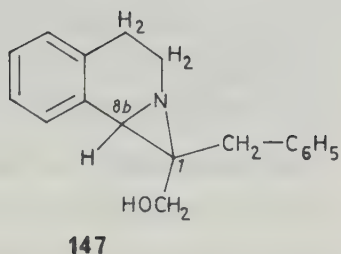
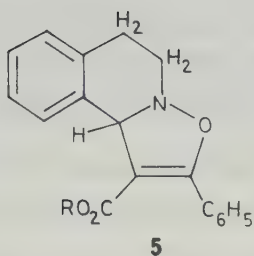


Auch hier führt die Carbanion-Ladung in der 4-Stellung zur Öffnung des Fünfrings unter Ausbildung eines α,β -ungesättigten Systems. Der nucleophile Angriff eines Deuterid-ions an dieses System wird durch die Aza-allyl-Stabilisierung des Carbanions ermöglicht. Sie hat wieder die Substitution am Stickstoff zur Folge; hier entsteht ein 1-Azirin-Derivat. Bei der anschließenden Reduktion zum Aziridin tritt das Deuterid-ion auf der Seite des räumlich kleineren Substituenten ein. Man erhält das cis-disubstituierte Aziridin.

2. Phenylpropiolsäure-ester-Addukte

Obige mechanistische Überlegungen fanden eine überraschende Bestätigung im Ablauf der Reduktion bei den Phenylpropiolsäure-ester-Addukten des Dihydroisochinolin-N-oxids. Eine veränderte Stufenfolge unterbindet den Aziridin-Ringschluß weitgehend und führt zu andersartigen Produkten.

Reduzierte man den Methylester 5 mit Lithiumalanat in Äther, so traten Produktgemische auf, die durch kombinierte Säulen- und Schichtchromatographie aufgetrennt wurden. Den Hauptanteil bildeten die isomeren kristallinen Hydroxylamine 148 und 149; daneben fand man das ölige sekundäre Amin 150. Erst bei der Umsetzung des Äthylesters 5a ließ sich neben diesen Produkten das erwartete Aziridin 147 isolieren. Tab.12 zeigt die erhaltenen Komponenten in Abhängigkeit vom Esteralkyl R.



Tab.12. Ausbeuten (%) bei der LiAlH_4 -Reduktion der Phenylpropionsäure-alkylester-Addukte (5-5b) des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxids

Nr.	Ester R	Reduktionsprodukte				Gesamt- ausbeute
		<u>147</u>	<u>148</u>	<u>149</u>	<u>150</u>	
<u>5</u>	CH_3	-	25	10	15	50
<u>5a</u>	C_2H_5	14	16	2	10	42
<u>5b</u>	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	22	5	1	4	32

147 wird durch das NMR-Spektrum in Analogie zu 141 und 142 als Aziridin-Derivat ausgewiesen. Man beobachtet das 8b-H bei

τ 6.89 sowie ein AB-Spektrum für die Hydroxymethylen-Protonen (τ 6.40, 6.66, $J = 10.9$ Hz). Benachbart zum selben Chiralitätszentrum erscheinen auch die Benzylprotonen als AB-System.

Molekulargewicht und Analyse sicherten für 148 und 149 die gleiche Summenformel $C_{18}H_{19}NO_2$. Hydroxylamine lassen sich durch ihr Reduktionsvermögen nachweisen (Lit.82). Die äthanolischen Lösungen der beiden Isomeren schieden mit TOLLENS-Reagens metallisches Silber ab.

In Einklang mit der formulierten Struktur tritt im NMR-Spektrum von 148 ein olefinisches Proton auf (τ 3.24); in 149 ist dieses Signal im Aromatenmultipllett verborgen. Für die Benzylständigen 1-Protonen beobachtet man Singuletts bei τ 5.45 bzw. 4.80. Auf die chemischen Verschiebungen der Hydroxymethylen-Protonen (AB-Spektren) gründet sich die getroffene Zuordnung. Vergleicht man die cis-trans-isomeren α -Methylstyrole, so absorbiert die zum Phenylrest trans-ständige Methylgruppe bei geringfügig höherem Feld als die cis-ständige (τ 8.44 versus 8.39, Lit.105). Gilt ähnliches für Hydroxymethyl-Gruppen, so sollte in 148 (τ 6.00, 5.63) die Z- und in 149 (τ 6.00, 5.75) die E-Anordnung der Substituenten vorliegen.

Das NMR-Spektrum des sekundären Amins 150 weist große Ähnlichkeiten mit 148 auf: 1-H τ 5.34, Vinyl-H 3.43, ebenso wie in 148 C_6H_4 und C_6H_5 als scharfe Singuletts. An Stelle der Hydroxymethylen-Protonen beobachtet man jedoch bei τ 8.21 das Signal einer Methylgruppe, das durch Allylkoppelung (1.1 Hz) mit dem olefinischen Proton zum Dublett aufgespalten ist. Das

Singulett des NH-Protons bei τ 7.20 verschwindet bei der Zugabe von D₂O. Das Massenspektrum (Tab.13) bietet einen weiteren Beleg für die Struktur 15o. Man findet Spaltstücke, die dem Verlust eines Methyls bzw. der ganzen 1-Seitenkette des Tetrahydroisochinolin-Systems entsprechen. Daß in 15o die beiden Sauerstoff-Funktionen von 148, 149 verschwunden sind, legt einen völlig verschiedenen Reaktionsweg nahe.

Auch hier brachte die Reduktion mit Lithium-aluminium-deuterid mechanistische Details an den Tag. Man erhielt aus dem Methyl-ester 5 Hydroxylamine, in denen laut NMR-Spektrum das Vinyl-H und beide Hydroxymethylen-Protonen durch Deuterium ersetzt waren. In 15o waren nicht nur Vinylproton und Methylgruppe perdeuteriert, sondern im Gegensatz zu den Hydroxylaminen auch die 1-Position des Dihydroisochinolin-Rests. Auch dies unterstreicht den abweichenden, zu 15o führenden Reaktionsweg.

Tab.13. Massenspektrum (70 eV) des 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinoly)-1-phenyl-1-propen (15o)

Bruchstück	m/e	% rel.Int.
$M^{\oplus}$	249	39
$M^{\oplus}-(\cdot CH_3)$	234	4
$M^{\oplus}-(H_3\dot{C}\dot{C} = CHC_6H_5)$	132	100
$M^{\oplus}(D\text{-Einbau})$	254	39
$M^{\oplus}-(\dot{C}D_3)$	236	4
$M^{\oplus}-(D_3\dot{C} = CDC_6H_5)$	133	100

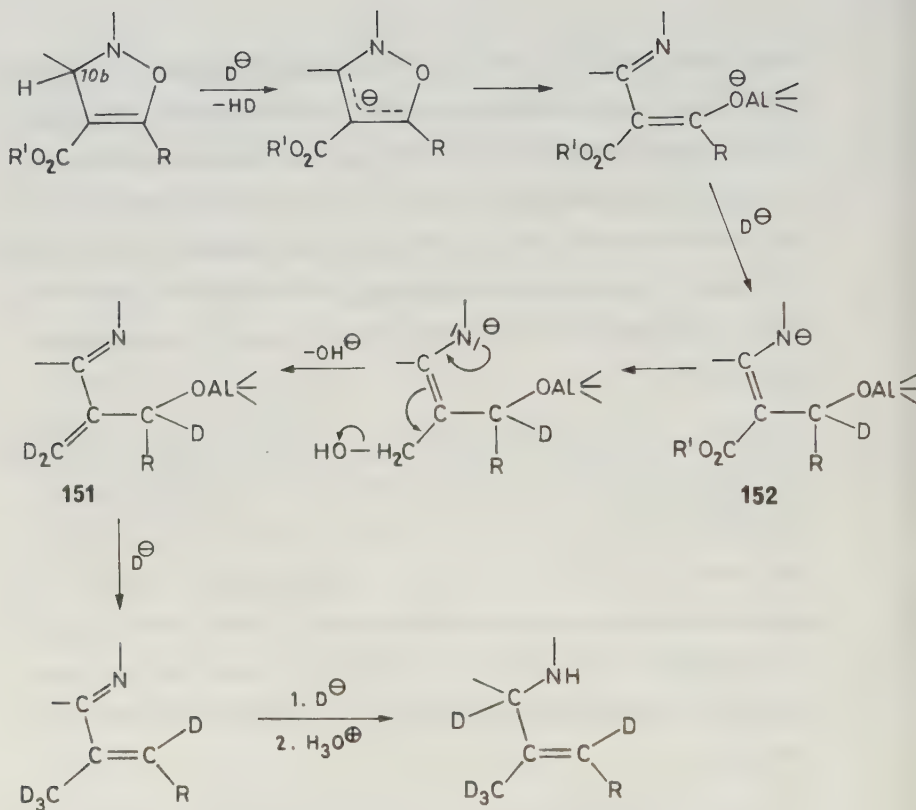
Welche Konsequenzen ergeben sich für den Mechanismus der Lithiumalanat-Reduktion? Die Hydroxylamine 148, 149 sind mit dem für die Aziridin-Bildung skizzierten Reaktionsablauf gut zu vereinbaren. Tritt am postulierten Zwischenprodukt 146 zuerst die Reduktion der Carbonester-Gruppe zum Alkohol ein, so wird die CC-Doppelbindung für einen erneuten nucleophilen Hydridangriff desaktiviert und man erhält bei der Hydrolyse die Hydroxylamine. Die mangelnde Reaktivität des 4-Isloxazolins 28 (Phenylacetylen-Addukt des Dihydroisochinolin-N-oxids), das keine Estergruppe besitzt, bestätigte diese Annahme. 28 erwies sich als cyclischer Enoläther stabil gegenüber Lithiumalanat.

Wie ist die unterschiedliche Produktbildung bei der Umsetzung von 4 und 27, verglichen mit 5, zu deuten? Der Enoläther-Sauerstoff in den 4-Isloxazolinen führt zu einer erhöhten Elektronendichte an C-4 und damit auch am Estercarbonyl. Hydridangriff erfolgt nun bevorzugt am elektrophilen β -C des α,β -ungesättigten Carbonesters. Im ringgeöffneten Zwischenprodukt 146 fehlt die Konjugation mit dem Sauerstoff, jetzt spielt die Substitution an C-5 eine maßgebliche Rolle. Betrachtet man die Orbitalkoeffizienten der LUMOs in α,β -ungesättigten Carbonestern als Maß für die Elektrophilie, so zeigt sich, daß im Zimtsäureester durch die Konjugation mit dem Phenylrest der Orbitalkoeffizient im LUMO an β -C deutlich vermindert ist gegenüber dem Acryl- oder Crotonsäureester (Lit.12). Das heißt, ausgehend von 4 oder 27 tritt auch in der Zwischenstufe 146 bevorzugt nucleophiler Angriff an C-5 auf, während im Phenylsubstituierten 146 die Elektrophilie in dieser Posi-

tion vermindert ist und deshalb die Carbonylgruppe erfolgreich um das komplexe Hydrid konkurriert. Macht man nun die Reduktion der Estergruppe durch sterische Hinderung weniger attraktiv, so sollte der Hydridangriff an C-5 wieder günstiger werden und die Chance der Aziridin-Bildung steigen. Die Ausbeuten in Tab.12 - Absinken von 148 + 149 von 35 auf 6% beim Übergang vom Methyl- zum Isopropylester - bestätigen diesen Sachverhalt.

Wie kann man das Entstehen von 150 erklären? 148 ließ sich mit Lithiumalanat nicht in 150 überführen und scheidet damit als Vorstufe aus. Ließ man Lithiumalanat auf das deuterierte 150 einwirken, so erhielt man es nach Aufarbeitung unverändert zurück. Das benzylständige Deuteriumatom in der 1-Stellung des 3,4-Dihydroisochinolin-Rests muß also im Zuge der Reduktion eingebaut worden sein und wird durch Hydrid nicht mehr ausgetauscht.

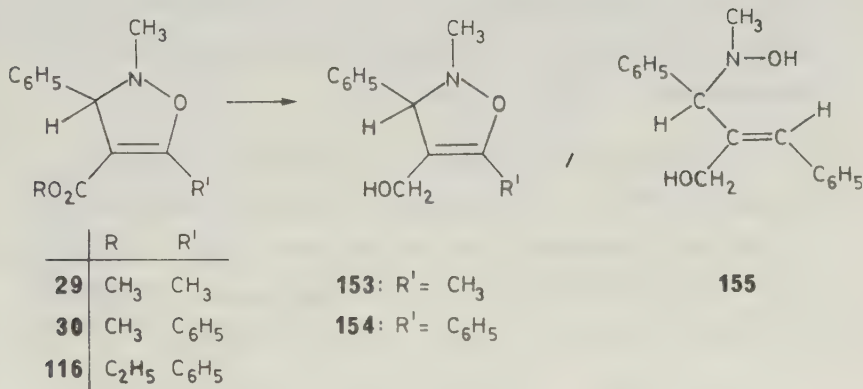
Im ersten Reaktionsschritt würde das Deuterid-ion als Base fungieren. Der Abgabe des 10b-Protons folgt die Öffnung der NO-Bindung. Erst jetzt erfolgt der nucleophile Angriff auf das α,β -ungesättigte Carbonester-System, der dadurch besonders erleichtert wird, daß auch der Stickstoff die negative Ladung übernehmen kann. Anschließend wird die Estergruppe zum Alkohol reduziert. Durch die Abspaltung des Hydroxyl-ions (bzw. Aluminiumoxids) bildet sich das Olefin 151. Der erneute nucleophile Angriff eines Deuterid-ions führt nun unter Austritt des komplexierten Sauerstoffs und unter Verschiebung der Doppelbindung mit anschließender Reduktion der CN-Doppelbindung zu 150.



Die Weiterreduktion einer Carbonylgruppe bis zum Methyl-Derivat ist nach HAJOS eine nicht selten beobachtete Nebenreaktion bei Umsetzungen mit komplexen Hydriden. Speziell an Systemen, die als vinyloge Carbonsäureester oder Amide aufgefaßt werden können (ein derartiges Strukturelement würde in 152 vorliegen), läßt sich dieser Reaktionstyp bevorzugt beobachten (Lit.106).

B. Addukte des N-Methyl-C-phenyl-nitrons

Im Gegensatz zu den Addukten der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe blieb bei der Lithiumalanat-Reduktion von 29 und 30 die 4-Is-oxazolin-Struktur weitgehend erhalten. Die Reduktion der Estergruppe führte zu den 4-Hydroxymethyl-isoxazolininen 153 und 154 in 51- bzw. 72-proz. Ausbeute (Lit.15).



Die IR-Bande (KBr) bei 1680/cm weist 154 deutlich als 4-Is-oxazolin aus. Im strukturell sehr ähnlichen 2,3,4-Trimethyl-5-phenyl-4-isoxazolin liegt die Schwingung der cyclischen Enoläther-Doppelbindung bei 1681/cm (Lit.34a). In 153 erscheint die entsprechende Bande wegen der fehlenden Phenyl-Konjugation bei höheren Wellenzahlen, nämlich 1710/cm. Daneben beobachtet man in den IR-Spektren (KBr) von 153 und 154 OH-Schwingungen bei 3300 bzw. 3240/cm. In verdünnter CCl₄-Lösung verschwanden die intermolekularen Wasserstoffbrücken und man beobachtete die Absorption des freien OH bei 3614 bzw. 3610/cm.

Die NMR-Spektren von 153 und 154 sind naturgemäß den Spektren der Ausgangsverbindungen 29 und 30 ähnlich. An Stelle des Methylester-Signals erscheint nun jeweils ein AB-Spektrum für die Hydroxymethylen-Protonen. Nach CHAPMAN kann man in trockenem Dimethylsulfoxid CH-OH-Kopplungen beobachten (Lit. 107), allerdings nur dann, wenn das Molekül kein stärker basisches Zentrum enthält (Lit.108). Entsprechend ihrer primären Alkoholstruktur fand man in den NMR-Spektren von 153 und 154 in diesem Medium für die Hydroxymethyl-Gruppen jeweils ABX-Spektren (Lit.15).

Bei der Reduktion von 30 fiel neben 154 ein kristallines Nebenprodukt der Zusammensetzung $C_{17}H_{19}NO_2$ in geringer Menge an (Lit.15). Reduzierte man den Äthylester 116, so ließen sich durch schichtchromatographische Trennung neben 53% 154 noch 14% obiger Verbindung $C_{17}H_{19}NO_2$ fassen. Analytische und spektrale Daten machen in Analogie zu 148 ein Hydroxylamin der Struktur 155 wahrscheinlich; TOLLENS-Reagens wurde kräftig reduziert.

Im NMR-Spektrum (Abb.15) von 155 tritt neben dem AB-System der Hydroxymethylen-Protonen ein olefinisches Proton auf (τ 3.20). Das Singulett bei τ 2.06 sowie eine breite Absorption im Bereich von 5.2 neben dem 3-H lassen sich durch D_2O austauschen und sind somit den OH-Protonen zuzuordnen.

Verwendete man Lithium-aluminium-deuterid, so fehlte im NMR-Spektrum von 155 sowohl das AB-System der Hydroxymethylen-Protonen als auch das Singulett des Vinyl-H.

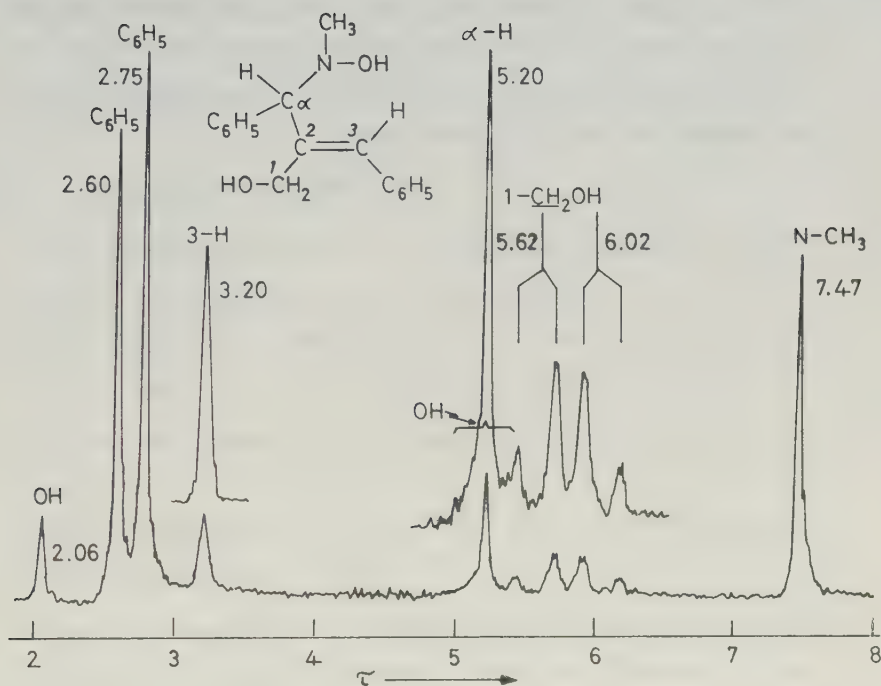


Abb.15. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von (Z)-2-[α -(N-Methylhydroxyamino)-benzyl]-3-phenyl-2-propen-1-ol (155) in $\text{D}_6\text{-DMSO}$ bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

Die beschriebenen Versuche weisen erneut auf die Bedeutung hin, die das α,β -ungesättigte Carbonester-System für den Reaktionsverlauf besitzt. Ist die Estergruppe bereits reduziert, so wird der 4-Isioxazolinring in 153 und 154 nicht mehr angegriffen. Das Hydroxylamin 155 zeigt die Analogie zu den Reduktionen in der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe auf. Warum in 29 und 30, anders als in 4, 5 und 27, die Carbonylgruppe bevorzugt angegriffen wird,

bleibt unklar. Die Beispiele des Methyl- und Äthylesters von 5 machen jedoch deutlich, daß bereits geringe Änderungen der Molekülstruktur bemerkenswerte Reaktivitätsunterschiede bei der Reduktion zur Folge haben können.

EXPERIMENTELLER TEIL

VII. Allgemeines

A. Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60, Hersteller VARIAN; für alle Spektren wurde Tetramethylsilan als interner Standard verwendet. Die NMR-Spektren wurden nach erster Ordnung ausgewertet, soweit nicht anders (AB-Spektrum usf.) vermerkt.

Selbstregistrierendes UV-Spektrometer RPQ 20 C, Hersteller C.ZEISS.

IR-Spektralphotometer Midell 125, Hersteller PERKIN-ELMER; Modell III, Hersteller C.ZEISS.

Massenspektrometer MS 902, Hersteller AEI, Manchester, Großbritannien. Dampfdruckosmometer, Hersteller MECHROLAB (Temp. 37°C).

B. Schichtchromatographie

Analytische Trennungen wurden auf Aluminium-Folien bzw. Glasplatten, die mit MERCK Kieselgel F 254 beschichtet waren (Schichtdicke 0.25 mm), durchgeführt. Zur präparativen Trennung dienten 20 x 20 cm-Glasplatten, die 2 mm dicke Schichten von MERCK Kieselgel PF 254+366 trugen und 3 h bei 130°C aktiviert wurden. Als Zone 1 wird jeweils diejenige mit dem größten R_F bezeichnet. PSC = präparative Schichtchromatographie.

C. Lösungsmittel

Die Reinigung der Lösungsmittel erfolgte nach den von BUNGE (Lit.109) und WEISSBERGER (Lit.110) zusammengestellten Vorschriften. Für die kinetischen Messungen wurden Acetonitril und Benzol in UVASOL-Qualität der Firma E.MERCK, Darmstadt, verwendet. Deuteriochloroform wurde zur Entfernung von DCl über basisches Aluminiumoxid filtriert und über frisch geglühtem Kaliumcarbonat aufbewahrt.

D. Ausgangsmaterialien

1. Nitrone

3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid (3)

Die Darstellung erfolgte über Isochroman und β -Bromäthyl-benzaldehyd, der mit Hydroxylammonium-chlorid in wässrig alkalischem Medium zum N-Oxid cyclisiert wurde (Lit.111). Das extrem hygroskopische Nitron wurde abweichend von der Vorschrift durch Hochvak.-Destillation gereinigt; Sdp. $\sim 140^{\circ}\text{C}$ (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr.

N-Methyl-C-phenyl-nitron (Lit.112)

C,N-Diphenyl-nitron (Lit.113)

C-Benzoyl-N-phenyl-nitron erhielt man durch Umsetzen von Nitrosobenzol mit Phenacyl-pyridinium-bromid (Lit.37). Zur Reinigung wurde das Rohprodukt unter gelindem Erwärmen in Benzol gelöst und mit Cyclohexan ausgefällt.

2. Acetylene

Bei der Herstellung der Acetylen-carbonester ging man jeweils von den Alkin-carbonsäuren aus. Sie wurden mit Methanol/Schwefelsäure bei Raumtemp. verestert (Lit.114). Das Kaliumsalz der Acetylen-dicarbonsäure sowie Propiolsäure wurden von der Firma MERCK bezogen.

Phenylpropiolsäure entstand durch Bromieren von Zimtsäure und anschließender HBr Abspaltung (Lit.115). Die entsprechenden Äthyl- und Isopropylester erhielt man durch Umestern des Methyl-Derivats unter Alkoholat-Katalyse.

Tetrolsäure ließ sich nach der Methode von FEIST (Lit.116) in nur 10-proz. Ausb. isolieren. Die Oxidation von 5-Methyl-pyrazolon mit Thallium(III)-nitrat zum Tetrolsäure-methylester verläuft zwar glatt (Lit.117), ist aber zur Darstellung größerer Substanzmengen wenig geeignet.

1-Hexin, ein Präparat der Firma MERCK, sowie Phenylacetylen wurden durch Destillation über eine kurze Vigreux-Kolonne gereinigt.

VIII. Cycloadditionen von Nitronen an Alkine

A. Dihydroisochinolin-N-oxid (3)

1. 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (27)

3.50 g (23.8 mmol) 3 ließ man mit 3.00 g Tetrolsäure-methylester (30.6 mmol) ohne Solvens 10 d bei Raumtemp. reagieren. Dann zog man das überschüss. Dipolarophil bei $20^{\circ}\text{C}/10^{-3}$ Torr ab und löste den Rückstand in Methanol. In der Kälte (-25°C) schieden sich 3.20 g (54%) Kristalle ab, die nach Umlösen aus Methanol von $43-45^{\circ}\text{C}$ schmolzen (Lit.15). Führte man die Reaktion in wenig absol. Methylenchlorid aus, so steigerte sich die Ausb. nach 14-tägigem Aufbewahren auf 4.70 g (80%).

IR (KBr): 1677 (C=O), 1631 (C=C), 762/cm (aromat. CH-Wagging).

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.84 (s, CH_3), 6.28 (s, CO_2CH_3), 6.0-7.7 (m, 2 CH_2), 4.20 (s, 1ob-H), 2.2-3.0 (m, C_6H_4).

(MC 209) 4.002 mg Substanz, 10.070 mg CO_2 , 2.230 mg H_2O ;

2.997 mg Substanz, 0.157 ccm N_2 bei 26°C und 705 Torr;

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (245.3) Ber. C 68.55 H 6.16 N 5.71

Gef. C 68.67 H 6.23 N 5.68

Mol.-Masse 249 (osmometr. in Benzol)

2. 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin (28)

2.57 g (17.5 mmol) 3, gelöst in 7 ml Phenylacetylen (63.8 mmol), wurden 10 d bei Raumtemp. aufbewahrt und bei $0^{\circ}\text{C}/10^{-3}$ Torr vom überschüss. Dipolarophil befreit. Der kristalline Rückstand wurde mit wenig Methanol gewaschen und abgesaugt. Die Ausb. an 28 betrug 3.11 g (71%), Schmp. $95-99^{\circ}\text{C}$. Dreimaliges Umlösen aus Methanol erbrachte seidig glänzende, farblose Nadeln vom Schmp. $99.5-101^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr): 1642 (C=C), 737/cm (aromat. CH-Wagging). - $^1\text{H-NMR}$

(CDCl_3): Abb.2. - MS (70 eV, 8 kV, 50°C): m/e = 249 (31%, M^+),

248 (100%), 220 (8%), 115 (4%), 105 (18%), 91 (2%).

(KJ 40) 3.793 mg Substanz, 11.390 mg CO₂, 2.060 mg H₂O;
3.607 mg Substanz, 0.186 ccm N₂ bei 23°C und 723 Torr;
C₁₇H₁₅NO (249.3) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62
Gef. C 81.95 H 6.08 N 5.65

B. N-Methyl-C-phenyl-nitron

1. 2,5-Dimethyl-3-phenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-
methylester (29) (Lit.15)

Man erwärmte 2.00 g (14.8 mmol) des Nitrons, gelöst in 2.00 g (20.4 mmol) Tetrolsäure-methylester, 30 h auf 70°C. Nach dem Entfernen des überschüss. Esters bis 50°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr verblieben 3.10 g (90%) des gelben öligen 29. Da das Addukt weder i. Hochvak. destillierbar ist noch kristallisier- te, erfolgte die Reinigung durch Säulenchromatographie (Kiesel- gel, 3 x 40 cm, Benzol/Essigester 1:1).

IR (KBr): 1707 (C=O), 1660 (C=C), 781, 763, 747, 700/cm (C₆H₅).
- ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.71 (d, J ~ 1. Hz, CH₃), 7.11 (s, NCH₃),
6.40 (s, CO₂CH₃), 5.11 (s, verbreitert, 3-H), 2.68 (s, C₆H₅).

(SP 4) 4.319 mg Substanz, 10.607 mg CO₂, 2.520 mg H₂O;
6.160 mg Substanz, 0.331 ccm N₂ bei 25°C und 729 Torr;
C₁₃N₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.01
Gef. C 67.03 H 6.53 N 5.90
Mol.-Masse 229 (osmometr. in Benzol)

2. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-
methylester (30) (Lit.15)

4.00 g (29.6 mmol) Nitron wurden mit 5.50 g (34.3 mmol) Phenylpropioisäure-methylester 5 h auf 80-90°C erhitzt. Im Kühlschrank kristallisierte das Reaktionsgut. Nach Umlösen aus Methanol resultierten 6.70 g (77%) farblose Prismen vom Schmp. 104°C.

IR (KBr): 1716 (C=O), 1635 (C=C), 759, 746, 695/cm (C₆H₅).

- ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.98 (s, NCH₃), 6.42 (s, CO₂CH₃), 4.90 (s, 3-H), 2.0-2.8 (m, 10 aromat. H).

(SM 21) 4.455 mg Substanz, 11.973 mg CO₂, 2.290 mg H₂O;

3.357 mg Substanz, 0.150 ccm N₂ bei 25°C und 726 Torr;

C₁₈H₁₇NO₃ (295.3) Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74

Gef. C 73.34 H 5.75 N 4.89

Mol.-Masse 295 (osmometr. in Benzol)

C. C-Benzoyl-N-phenyl-nitron (31)

1. trans-2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridin (33)

236 mg (1.05 mmol) 31 wurden unter Stickstoff in 3 ml Phenylacetylen (31.9 mmol) gelöst und 14 h im Dunkeln bei Raumtemp. aufbewahrt. Bei 0°C/10⁻³ Torr befreite man vom Überschuss. Dipolarophil. Nach dem Absaugen und Waschen des kristallinen Rückstands mit Methanol isolierte man 240 mg (70%) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 139-141°C. Sie wurden anhand des Misch-Schmp.

138-140°C als 33 identifiziert. Das aus Dibenzoyl-dibromäthan und Anilin unabhängig synthetisierte Präparat (Lit.38) schmolz von 138-140°C, Lit.(143-144°C).

2. trans-2-Benzoyl-1-phenyl-3-valeroyl-aziridin (34)

Eine Lösung von 589 mg (2.62 mmol) 31 in 3.5 ml absol. Methylenchlorid wurde mit 3.5 ml 1-Hexin (30.5 mmol) versetzt. Nach 5 d bei Raumtemp., unter Lichtausschluß, zog man Lösungsmittel und unverbrauchtes Alkin am Rotationsverdampfer ab und erhielt beim Anreiben mit Methanol 522 mg (65%) kristallines 34 vom Schmp. 97-101°C. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol schmolzen die farblosen feinen Nadeln von 99-100°C. Das Produkt färbt sich am Licht braun.

IR (KBr): 1722 (C=O), 1665 (C=O), 755, 724, 693/cm (C₆H₅).

- ¹H-NMR (CDCl₃): Abb.3. - MS (70 eV, 8 kV, 65°C): m/e = 307 (27%, M⁺), 222 (17%), 221 (100%), 202 (42%), 105 (11%).

(KJ 42) 3.033 mg Substanz, 8.717 mg CO₂, 1.890 mg H₂O;
7.227 mg Substanz, 0.300 ccm N₂ bei 23°C und 716 Torr;
C₂₀H₂₁NO₂ (307.4) Ber. C 78.14 H 6.89 N 4.56
Gef. C 78.44 H 6.97 N 4.51

D. C,N-Diphenyl-nitron

1. 2,3,5-Triphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure-methylester (39)

a. Darstellung

α) 1.50 g (7.61 mmol) C,N-Diphenylnitron und 1.40 g (8.75 mmol) Phenyl-propionlsäure-methylester wurden in 20 ml trockenem Essigester in einer Stickstoffatmosphäre 15 h unter Rückfluß gekocht. Danach zog man das Lösungsmittel i. Vak. (12 Torr) über ein mit CaCl_2 gefülltes Trockenrohr ab. Das zähe Öl wurde i. Hochvak. bei 10^{-3} Torr destilliert; bei einer Badtemp. von $80-100^\circ\text{C}$ gewann man 160 mg (1.00 mmol) des eingesetzten Esters zurück. Bei $200-210^\circ\text{C}$ (Badtemp.) gingen 2.20 g (81%) gelboranges öliges 39 über, das rasch glasig erstarrte. Das Produkt wird durch Luftfeuchtigkeit langsam hydrolysiert; Es tritt der Geruch von Benzaldehyd auf. Durch Anreiben mit verschiedenen (trockenen) Lösungsmitteln konnte es nicht zur Kristallisation gebracht werden.

IR (CCl_4): 1706 mit Schulter bei 1715 (C=O , C=C), 685/cm (C_6H_5).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 6.43 (s, CO_2CH_3), 3.47 (s, 2-H), 1.8-3.2 (m, 15 aromat. H).

(KJ 19) 3.208 mg Substanz, 9.097 mg CO_2 , 1.550 mg H_2O ;
5.285 mg Substanz, 0.202 ccm N_2 bei 26°C und 709 Torr;
 $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (357.4) Ber. C 77.29 H 5.36 N 3.92
Gef. C 77.39 H 5.41 N 4.12

ß) In einem weiteren Versuch wurden je 2.54 mmol der Komponenten in 10 ml trockenem Methylenchlorid 14 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Im NMR-Spektrum des Rohprodukts waren neben den Absorptionen der Ausgangsverbindungen nur die Signale von 39 zu erkennen. Der Umsatz betrug (NMR-Integrale der Methylester-Signale im Produkt und im Phenylpropiolsäure-methylester) etwa 50%.

b) Säurespaltung von 39: 2.16 g (6.05 mmol) 39, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, wurden mit 10 ml 2N HCl 48 h bei Raumtemp. aufbewahrt; dabei verfärbte sich die anfänglich gelbe Lösung braunrot. Nun nahm man das Reaktionsgemisch in 20 ml Wasser und 20 ml Äther auf. Nach dem Abtrennen der Ätherphase und Ausschütteln der wässr. Phase wurden die vereinigten Ätherextrakte mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Solvens zog man bei 160-180 Torr bis Badtemp. 40°C über eine kurze Vigreux-Kolonne ab. Bei der Destillation des braunen öligen Rückstands bis 80°C (Badtemp.)/12 Torr und anschließend bis 60°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr erhielt man 410 mg (64%) Benzaldehyd, der als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde (Schmp. sowie Misch-Schmp. und Schmp. des authent. Präparats lagen je bei 237-239°C, Lit.82: 237°C). Das verbliebene braune Öl lieferte beim Anreiben mit wenig Methanol und Abkühlen der Lösung 967 mg (59%) kristallinen 2-Benzoyl-2-anilino-essigsäure-methylester (43) vom Schmp. 52-57°C. Nach viermaligem Umlösen aus Methanol schmolzen die feinen blaßgelben Nadeln von 56-57°C.

IR (KBr): 3360 (NH), 1740 (Ester-C=O), 1684/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 6.38 (s, CO_2CH_3), 5.13 (s, breit, NH), 4.35 (s, CH), 1.7-3.4 (m, 2 C_6H_5).

(KJ 20) 3.686 mg Substanz, 9.649 mg CO_2 , 1.860 mg H_2O ;
3.290 mg Substanz, 0.161 ccm N_2 bei 24°C und 716 Torr;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (269.3) Ber. C 71.36 H 5.61 N 5.20
Gef. C 71.44 H 5.65 N 5.30

2. 2,3-Diphenyl-4-oxazolin-5-carbonsäure-methylester (40)

a. Darstellung

α) Der siedenden Lösung von 1.00 g (5.08 mmol) C,N-Diphenylnitron in 10 ml absol. Benzol wurden unter N_2 in 1 h 430 mg (5.10 mmol) Propiolsäure-methylester in 5 ml absol. Benzol zugeotropft. Man kochte die gelbe Lösung noch 3 h unter Rückfluß und destillierte anschließend das Lösungsmittel über ein CaCl_2 -Rohr i. Vak. ab. Es verblieb ein Gemisch aus farblosem, kristallinem Produkt und gelbem sprödem Harz. Nach Umlösen aus wasserfreiem Cyclohexan/Benzol erhielt man 568 mg (40%) 40 vom Schmp. $135-140^\circ\text{C}$ (Zers.). Dreimaliges Umlösen brachte den Schmp. auf $155-156^\circ\text{C}$ (Zers.). Beim längeren Aufbewahren an der Luft tritt der Geruch von Benzaldehyd auf.

IR (KBr): 1685 (C=C), 1632 (C=O), 753, 700, 689/cm (C_6H_5).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 6.23 (s, CO_2CH_3), 2.3-3.4 (m, 2 C_6H_5),
in diesem Bereich überlagert 3.17 (s, 2-H), 2.47 (s, 4-H).

(KJ 21) 3.125 mg Substanz, 8.298 mg CO₂, 1.510 mg H₂O;
4.577 mg Substanz, 0.198 ccm N₂ bei 26°C und 727 Torr;
C₁₇H₁₅NO₃ (281.3) Ber. C 72.58 H 5.37 N 4.98
Gef. C 72.47 H 5.41 N 4.72
Mol.-Masse 279 (osmometr. in Benzol)

B) Vereinigte man 1.00 g (5.08 mmol) des Nitrons mit 10 ml Propiolester im N₂-Strom bei 0°C und kühlte die Lösung weitere 5 d auf 6°C (Kühlschrank), so kristallisierten 512 mg (36%) 40 (Identifizierung durch Misch-Schmp.). Die Aufarbeitung des harzigen Mutterlaugenrückstands (900 mg) mit PSC (5 Platten, Benzol/Äther 20:1) erbrachte keine definierten Substanzen.

b. Säurespaltung von 40: 500 mg (1.77 mmol) 40, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, wurden mit 5 ml 2N HCl 4 d bei Raumtemp. aufbewahrt. Nun arbeitete man, wie bei der sauren Hydrolyse von 39 beschrieben, auf. Bei der Destillation des braunen öligen Rückstands bis 60°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr ging eine farblose Flüssigkeit über, die mit überschüss. schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung (2.00 mmol) (Lit.82) als Benzaldehyd identifiziert wurde. Die Ausb. an 2,4-Dinitro-phenylhydrazin betrug 312 mg (61%), bezogen auf eingesetztes 40. Der Schmp. des so erhaltenen Derivats sowie Misch-Schmp. lagen jeweils bei 237-239°C. Das NMR-Spektrum (CDCl₃) des verbliebenen braunen Öls (210 mg) wies kaum diskrete Banden auf und sprach für polymere Produkte; ein zweites definiertes Bruchstück war nicht zu erkennen.

c. LiAlH₄-Reduktion von 4o: Zu 15 ml einer 0,80 M LiAlH₄-Lösung in Äther (12.0 mmol) wurde unter Rühren in 5 Min. eine Aufschlammung von 1.00 g (3.55 mmol) 4o in 30 ml absol. Äther hinzugetropft. Nun kochte man noch 3 h unter Rückfluß und hydrolysierte nach dem Abkühlen mit 0.4 ml Wasser, 0.3 ml 20-proz. Natronlauge und 1.4 ml Wasser. Nach 1 weiteren h Rühren wurden die anorganischen Hydroxide abfiltriert und dreimal mit je 20 ml Methylenchlorid gewaschen. Beim Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer verblieben 530 mg gelbes Öl. Durch PSC-Trennung (3 Platten) mit Benzol/Essigester 8:2 erhielt man 4 Zonen. Während die Zonen 2-4 nur ölige, nicht identifizierbare Substanzen erbrachten, lieferte Zone 1 290 mg (45%) Öl, das bei 100-110°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr übergang. Nach dem NMR-Spektrum (CDCl₃) handelt es sich dabei um N-Phenylbenzylamin. Beim Anreiben mit Äthanol und Abkühlen der Lösung erhielt man farblose Prismen vom Schmp. 35-36°C. Das Amin war aus Anilin und Benzylchlorid leicht zugänglich, Schmp. 35°C (Lit.44, Schmp. 32°C). Identifikation durch IR-Vergleich und Misch-Schmp. (35-36°C).

IX. Thermolysen von 4-Isoxazolinen

A. 3-Methyl-2,5-diphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäuremethylester (38)

1. Darstellung: Eine Lösung von 2.00 g (6.78 mmol) 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäuremethylester (3o) in

25 ml Mesitylen wurde 1 h unter Stickstoff rückflußgekocht. Darauf zog man das Lösungsmittel bei 50°C (Badtemp.): 0.2 Torr ab. Die Destillation des Rückstands bei einer Badtemp. von 160-170°C/0.003 Torr erbrachte 1.53 g (77%) des gelben Öliges 38. Das Produkt wird durch Luftfeuchtigkeit rasch zersetzt.

Erhitzte man eine Probe von 30 im zugeschmolzenen NMR-Rohr in wasserfreiem o-Dichlorbenzol 2 h auf 110°C, so betrug die spektroskopisch ermittelte Ausb. an 38 94%; zur Bestimmung wurden die Methylester-Signale von 30 und 38 herangezogen.

IR (KBr): 1705 breit, intensiv mit Schultern bei 1720, 1695 (C=O und C=C), 760, 695/cm (C₆H₅). - ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.25 (s, NCH₃), 6.24 (s, CO₂CH₃), 4.03 (s, 2-H), 2.0-2.8 (m, 2 C₆H₅).

(KJ 3) 5.148 mg Substanz, 13.720 mg CO₂, 2.670 mg H₂O;
7.680 mg Substanz, 0.328 ccm N₂ bei 26°C und 735 Torr;
C₁₈H₁₇NO₃ (295.32) Ber. C 73.20 H 5.80 N 4.74
Gef. C 72.73 H 5.80 N 4.64

2. Säurespaltung von 38: 1.71 g (5.80 mmol) 38 wurden in 20 ml 2N HCl 14 h bei Raumtemp. gerührt. Beim Ausäthern der sauren Lösung erhielt man 550 mg (90%) Benzaldehyd, der als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon charakterisiert wurde; Schmp. 234-237°C, Misch-Schmp. 235-237°C. Die salzsaure wässr. Phase wurde unter 12 Torr zur Trockene gebracht. Nach 3 h i. Hochvak. bei 60°C verblieben 1.30 g (92%) farbloses kristallines 2-Benzoyl-2-(methylamino)essigsäure-methylester-hydrochlorid (41) vom

Schmp. 134-137°C (Zers.). Nach fünfmaligem Umfällen aus Äthanol/Äther erhielt man feine farblose verfilzte Nadeln vom Schmp. 139.5-141°C (Zers.).

Perforierte man dagegen die neutralisierte wässr. Phase 48 h mit Äther, so erhielt man ein braunes Öl, dessen NMR-Spektrum (CDCl_3) auf keine einheitliche Substanz schließen ließ. Im Estermethyl-Bereich traten mehrere Signale auf, während kein N-Methyl-Signal mehr vorhanden war.

IR (KBr) von 41: 2930, 2670 (breit, asymm. u. symm. >NH_2^+), 1748 (C=O), 1679 (C=O), 1260 (C-O), 791, 747, 692/cm (C_6H_5).

(KJ 17) 4.091 mg Substanz, 8.114 mg CO_2 , 2.130 mg H_2O ;
3.295 mg Substanz, 0.172 ccm N_2 bei 23°C und 712 Torr;
 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Cl}$ (243.7) Ber. C 54.21 H 5.79 N 5.75
Gef. C 54.13 H 5.83 N 5.64

3. Hydrierung des Oxazolins 38: 1.46 g (4.95 mmol) des frisch dest. 38 in 50 ml trockenem Essigester nahmen in Gegenwart von 500 mg 10-proz. Pd-Aktivkohle (über ein langes CaCl_2 -Trockenrohr) in 1 h 21.1 mmol Wasserstoff auf. Das resultierende farblose Öl lieferte beim Anreiben mit Äther in der Kälte 420 mg (41%) kristallinen 3-Hydroxy-2-(methylamino)-3-phenyl-propion-säure-methylester (42) vom Schmp. 78-80°C. Analysenreines 42 (Schmp. 79-80°C) wurde nur durch Sublimation bei 70°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr gewonnen.

IR (KBr): 2330 scharf (NH), 3130 breit (OH), 1745/cm (C=O). -
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.60 (s, NCH_3), 6.64 breit (s, NH und OH

werden mit D_2O ausgetauscht), 6.45 teilweise überlagert (d, $J = 5.4$ Hz, 2-H), 6.38 (s, CO_2CH_3), 5.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 3-H), 2.73 (s, C_6H_5).

(KJ 7) 3.720 mg Substanz, 8.652 mg CO_2 , 2.420 mg H_2O ;
2.590 mg Substanz, 0.163 ccm N_2 bei $25^\circ C$ und 723 Torr;
 $C_{11}H_{15}NO_3$ (209.2) Ber. C 63.14 H 7.23 N 6.69
Gef. C 63.47 H 7.28 N 6.85
Mol.-Masse 220 (osmometr. in Benzol)

Nach dem Einengen der Mutterlauge verblieben 450 mg Öl, das durch PSC (2 Platten, Methylenchlorid) aufgetrennt wurde. Dabei ergaben sich 4 Zonen. Neben mehreren nicht identifizierten Substanzen (insgesamt 110 mg) erhielt man beim Eluieren der Zone 3 150 mg (1.39 mmol) Benzylalkohol, der durch IR- und NMR-Spektrenvergleich gesichert wurde. Elution der an der Grundlinie haftengebliebenen Substanz lieferte 92.0 mg (9%) gelbes Öl, dessen NMR-Spektrum mit dem von 42 identisch war.

4. Darstellung von 42 durch $NaBH_4$ -Reduktion von 41: 640 mg (2.63 mmol) 41 in 10 ml absol. Methanol wurden unter Rühren 3 Min. zu 298 mg (7.88 mmol) $NaBH_4$ in 10 ml absol. Methanol getropft. Unter Wasserstoffentwicklung verfärbte sich die Lösung von gelb nach braun. Nach 16 h bei Raumtemp. wurde das Solvens entfernt und der Rückstand mit 15 ml 2N HCl versetzt. Man ätherte die saure Lösung aus und neutralisierte anschließend mit 2N NaOH. Nun wurde mit einem Äther/Benzol 1:1 Gemisch erschöpfend ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Aus dem

öiligen Eindampfrückstand kristallisierten mit wenig Äther/
Petroläther in der Kälte 53.2 mg (10%) 42 vom Schmp. 70-75°C.
Der Misch-Schmp. 76-80°C bewies die Identität.

B. 4-Isloxazoline der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe

1. Kinetische Messung zur Lösungsmittelabhängigkeit der Umlagerung des 6,10b-Dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylesters (4) (Lit.10) zum 2-(3,4-Dihydroisochinolinio)-3-oxidoacrylsäure-methylester (8) (Lit.10)

Methode und Ausführungsbeispiel:

Zur Geschwindigkeitsbestimmung der Umlagerung von 4 in Acetonitril und Benzol wurde die Extinktionszunahme der roten Farbe von 8 spektrophotometrisch gemessen.

Man löste 3.82 mg 4 in 10 ml N₂-gesättigtem Benzol und verteilte die Lösung ($1.64 \cdot 10^{-3}$ Mol/l) mit einer 1 ml-Injektionsspritze auf 13 2-ml-Ampullen, die man durch Ausspülen mit rauchender Salpetersäure, dest. Wasser, verd. Ammoniak und Aceton gereinigt und 20 h bei 130°C getrocknet hatte. Man schmolz die gefüllten Ampullen unter Stickstoff ab, befestigte sie in einem Gestell und tauchte dieses in einen auf 60.0°C vorgeheizten COLORA-Ultrathermostaten (Typ HT 13) mit Polyglykol-Füllung. Nun entnahm man jeweils nach 10 Min. Proben, unterbrach die Reaktion durch Abschrecken mit Eiswasser, ließ wieder auf Raumtemp. kommen und bestimmte die Extinktion E_t

bei 456 nm in einer 0.1 cm Quarzküvette. Der letzten Probe entnahm man die Endextinktion E_{∞} nach 10-12 Halbwertszeiten. Die Ausb. an 8, berechnet anhand der Molextinktionen von 8, betragen 75% (Benzol) bzw. 82% (Acetonitril).

Tab.14. Umlagerung von 4 in Benzol bei 60.0°C

t Min.	E_t	$E_{\infty} - E_t$	$\ln \frac{E_{\infty}}{E_{\infty} - E_t}$
10	0.076	1.104	0.066
20	0.155	1.025	0.141
30	0.231	0.949	0.218
40	0.300	0.880	0.293
50	0.364	0.816	0.369
60	0.425	0.755	0.447
70	0.483	0.697	0.526
80	0.542	0.638	0.615
90	0.580	0.600	0.676
100	0.631	0.549	0.765
110	0.680	0.500	0.859
120	0.714	0.466	0.929
1100	1.18	-	-

Aus der graphischen Darstellung (Abb.4) errechnet sich $k = \frac{1}{127.60} \text{ sec}^{-1} = 1.31 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$. Die Geschwindigkeitskonstante wich nur wenig von einer Parallelmessung ab: $k = 1.36 \cdot 10^{-4} \text{ sec}^{-1}$.

2. Dimere Azomethin-ylide und deren Folgeprodukte

a. 8,16-Dibenzoyl-5,6,8,8a,13,14,16,16a-octahydropyrazino-[2,1-a:5,4-a']diisochinolin (45a)

α) Darstellung: 422 mg (1.69 mmol) 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin (28) in 3 ml absol. Dimethylformamid wurden 15 Min. auf 120°C erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der kristalline Rückstand mit wenig Methanol gewaschen und abgesaugt. Man erhielt 235 mg (56%) 45a in Form gelber Nadeln, die von 185-190°C (Zers.) schmolzen. Aufgrund des Misch-Schmp. und identischer IR-Spektren wurde das Produkt als der von STEINGRUBER isolierte "gelbe Körper" identifiziert (Lit.45a). Das Schmelzverhalten hängt von der Geschwindigkeit des Erhitzens ab; beim Erhitzen Sintern bei 214°C und Schmp. 227-228°C (Zers.).

IR, UV, $^1\text{H-NMR}$ (Lit.45). - MS (70 eV, 8 kV, 140°C): m/e = 498 (2%, M^+), 393 (3%), 366 (6%), 262 (63%), 249 (83%), 248 (100%), 146 (18%), 144 (39%), 130 (36%), 105 (28%).

β) LiAlH_4 -Reduktion von 45a: Abweichend von Lit.45b tropfte man zu einer Aufschlammung von 4.23 g (8.49 mmol) 45a in 80 ml absol. Äther in 10 Min. 60 ml einer 0.8 M äther. LiAlH_4 -Lösung. Nun kochte man 1 h unter Rückfluß und arbeitete, wie bei der Reduktion von 40 beschrieben, auf. Die Ausb. an kristallinem 8,16-Bis(hydroxybenzyl)-5,6,8,8a,13,14,16,16a-octahydropyrazino-[2,1-a:5,4-a']diisochinolin (49) betrug nach Umlösen aus Methanol/Methylenchlorid 1.40 g (33%), Schmp. 243-245°C (Zers.); Lit. (247-252°C, Zers.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 8.4-6.3 (m, 4 CH_2 , 2 OH), 6.78 (d, breit, J = 10.0 Hz, 16-H, 8-H), 5.30 (d, J = 10.0 Hz, 8a-H, 16a-H), 5.00 (s, breit, 2 H), 2.4-3.1 (m, 18 arom. H). - MS (70 eV,

8 kV, 165°C): m/e = 502 (0.2%, M⁺), 396 (29%), 295 (100%), 299 (16%), 264 (29%), 234 (22%), 145 (12%), 132 (24%).

Der Versuch wurde mit LiAlD₄-Lösung wiederholt. Ausb. an Reduktionsprodukt: 28%, Schmp. 245-248°C (Zers.). Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃) erscheint das Dublett bei τ 6.78 scharf, das Singulett bei 5.00 fehlt.

b. 8-Benzoyl-5,6,8,8a,13,14,16,16a-octahydropyrazino[2,1-a:5,4-a']diisochinolin-8,16-dicarbonsäure-dimethylester (50)

α) Darstellung: 1.00 g (3.26 mmol) 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (5) in 10 ml trockenem Dimethylformamid wurden unter Stickstoff 15 Min. auf 120°C erwärmt. Nach dem Entfernen des Solvens i. Vak. erhielt man beim Anreiben des zähen roten Öls mit Methanol 448 mg (54%) kristallines 50 vom Schmp. 150-155°C (Zers.). Dreimaliges Umlösen aus Methanol erbrachte farblose Nadeln vom Schmp. 160-161°C (Zers.). Destillierte man den öligen Rückstand der Mutterlauge unter 10⁻³ Torr, so gingen bis zur Badtemp. von 100°C 72.8 mg (61%, bezogen auf 50) einer farblosen Flüssigkeit über, die durch IR-Vergleich als Benzoessäure-methylester identifiziert wurde.

IR (KBr) von 50: 1723 (C=O), 1670 (C=O), 747/cm (aromat. CH-Wagging). - UV (CHCl₃): λ_{max} (log ε) = 253 (4.16), 332 nm (~2.63) sh. - ¹H-NMR (CDCl₃): Abb.6. - MS (70 eV, 8 kV, 105°C): m/e = 510 (3%, M⁺), 451 (1%), 379 (6%), 308 (19%), 307 (94%), 306 (100%), 274 (7%), 248 (19%), 203 (64%), 144 (19%), 130 (28%), 105 (30%).

(KJ 8) 3.872 mg Substanz, 10.344 mg CO₂, 2.040 mg H₂O;
3.411 mg Substanz, 0.170 ccm N₂ bei 28°C und 724 Torr;
C₃₁H₃₀N₂O₅ (510.6) Ber. C 72.92 H 5.92 N 5.49
Gef. C 72.91 H 5.90 N 5.38
Mol.-Masse 508 (osmometr. in Aceton)

B) Methanolyse von 50: 366 mg (0.716 mmol) 50 wurden in 10 ml wasserfreiem Methanol 30 h unter Rückfluß gekocht. Das resultierende braune Öl lieferte bei der Destillation bis 100°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr 57.1 mg (59%) Benzoessäure-methylester; IR-Nachweis. Das Signalgebirge im NMR-Spektrum des Destillationsrückstands ließ auf kein einheitliches Produkt schließen.

c. 8-Acetyl-5,6,8,8a,13,14,16,16a-octahydropyrazino[2,1-a:5,4-a']diisochinolin-8,16-dicarbonsäure-dimethylester (51)

Kochte man 1.00 g (4.05 mmol) 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (27) in 50 ml trockenem Essigester 45 h unter Rückfluß (längere und kürzere Kochzeit von 20 bzw. 60 h führten zu geringerer Ausb.), so erhielt man nach Abrotieren des Lösungsmittels ein rotes zähes Öl, aus dem beim Anreiben mit 5 ml Methanol 330 mg (35%) 51 kristallisierten. Das Rohprodukt schmolz von 163-166°C (Zers.). Dreimaliges Umlösen aus Methanol brachte den Schmp. auf 171-172.5°C (Zers.).

IR (KBr): 1725, sehr breit und intensiv (C=O), 734/cm (aromat. CH-Wagging). - ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.20 (s, COCH₃), 6.53, 6.43 (je s, 2 CO₂CH₃), 6.3-7.7 (m, 4 CH₂), 5.70 (d, J = 4.6 Hz, 16-H),

5.20 (d, J = 4.6 Hz, 16a-H), 4.60 (s, 8a-H), 2.6-3.2 (m, 8 aromat. H). - MS (70 eV, 8 kV, 200°C): m/e = 448 (1%, M⁺), 346 (1%), 317 (49%), 246 (7%), 245 (62%), 244 (100%), 230 (11%), 203 (60%), 144 (22%), 130 (31%), 115 (33%).

(KJ 2) 2.786 mg Substanz, 7.094 mg CO₂, 1.600 mg H₂O;
2.788 mg Substanz, 0.160 ccm N₂ bei 25°C und 711 Torr;
C₂₆H₂₈N₂O₅ (448.5) Ber. C 69.62 H 6.29 N 6.25
Gef. C 69.49 H 6.43 N 6.15
Mol.-Masse 443 (osmometr. in Aceton)

X. Cycloadditionen der Azomethin-ylide

A. Azomethin-ylide der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe

1. An Acetylendicarbonsäure-dimethylester (71)

a. 3-Formyl-3,5,6,10b-tetrahydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-1,2,3-tricarbonsäure-trimethylester (73)

232 mg (1.00 mmol) des Azomethin-ylids 8 wurden mit 150 mg (1.06 mmol) 71 in 5 ml absol. Essigester unter Stickstoff 14 h bei 0°C aufbewahrt. Die nahezu farblose Lösung wurde im N₂-Strom eingeeengt. Weder durch Anreiben mit wasserfreien, aprotischen Lösungsmitteln noch durch mehrwöchiges Aufbewahren im Kühlschrank gelang es, kristallines Produkt zu erhalten. Andere Reinigungsmethoden ließen sich wegen der Hydrolyse- und Hitzeempfindlichkeit von 73 nicht anwenden. Das Addukt wurde deshalb nur NMR-spektroskopisch charakterisiert (Abb.7).

α) Beobachtungen anhand der NMR-Probe: 161 mg (0.697 mmol) des fein pulverisierten 8 und 51.6 mg (0.311 mmol) 1,1,2,2-Tetrachloräthan (Standard) wurden in 0.5 ml CDCl_3 gelöst und unter Wasserkühlung mit 156 mg (1.10 mmol) 71 versetzt, wobei die rote Farbe des Azomethin-ylids langsam verblaßte. Nach etwa 1 h wurden das Integral des 10b-H und das Standard-Signal (Abb.7) bei fünffacher Dehnung jeweils fünfmal aufgenommen; man ermittelte daraus 0.698 mmol (100%) 73.

Addierte man die Integrale der beiden Aldehyd-Signale - (s, τ 0.22):(s, τ 0.48) = 82:18 -, so wurde in etwa die Integralhöhe des 10b-H erreicht. Nach Erwärmen der Probe, 15 Min. auf 70°C, ließ sich keine bemerkenswerte Veränderung des Spektrums beobachten. Erhitzte man dagegen 40 Min. auf 90°C, so trat eine kräftige Rotfärbung der Lösung auf. 73 lag nur noch zu 27% im Reaktionsgemisch vor und die Signale der Aldehyd-Protonen erschienen nun mit etwa gleicher Intensität, während das übrige Spektrum auf ein vielfältiges Produktgemisch schließen ließ.

Setzte man andererseits einer NMR-Probe von 73 $\sim$ 0.3 ml $[\text{D}_3]$ -Methan[D]ol zu, so verschwanden die Aldehyd-Protonen im Spektrum und bei τ 1.93 erschien das Singulett von Ameisensäuremethylester (Ausb. 77%), der durch Zusatz von authent. Material nachgewiesen wurde.

β) Hydrolyse von 73 an Kieselgel: Eine Lösung von 600 mg (2.60 mmol) 8 und 400 mg (2.82 mmol) 71 in 20 ml Essigester wurde 15 Min. unter Rückfluß gekocht, wobei die tiefrote Farbe des Ylids verschwand. Nach dem Abziehen des Solvens am Ro-

tationsverdampfer wurde das Öl mit Chloroform/Äther 9:1 als Entwickler durch PSC (5 Platten) aufgearbeitet. Die einzelnen Zonen wurden mit Äther eluiert.

1. Zone: 150 mg (17%) kristalliner 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-a]-isochinolin-1,2,3-tricarbonsäure-trimethylester (72), der nach Umlösen aus Methanol von 127-129°C schmolz. Schmp. der farblosen Nadeln 128-129°C (aus Methanol).

IR (KBr): 1735 (C=O), 1710/cm (C=O). - UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 222 (4.46), 241 (sh), 250 (sh), 301 (4.35), 317 nm (sh). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.01 (mc, CH_2), 6.20 (s, 2 CO_2CH_3), 6.10 (s, CO_2CH_3), 5.47 (mc, CH_2), 2.3-2.5 (m, 3 arom. H), 1.7-2.0 (m, 1 arom. H).

(KJ 4) 4.211 mg Substanz, 9.710 mg CO_2 , 1.840 mg H_2O ;
5.641 mg Substanz, 0.217 ccm N_2 bei 27°C und 720 Torr;
 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (343.3) Ber. C 62.97 H 4.99 N 4.08
Gef. C 62.93 H 4.89 N 4.14
Mol.-Masse 351 (osmometr. in Aceton)

2. Zone: 640 mg Gemisch aus 74 und 75, das neuerlich der PSC (4 Platten) unterworfen wurde (Chloroform/Äther 9:1).

1. Zone: 270 mg (30%) 1,5,6,10b α -Tetrahydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-1 α ,2,3-tricarbonsäure-trimethylester (75) vom Schmp. 129-131°C (Methanol). Nach dreimaligem Umlösen schmolzen die farblosen Prismen von 131-132°C.

IR (KBr): 1735 (C=O), 1685 (C=O), 1600/cm (C=C), alle drei etwa gleich intensiv. - UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 305 nm

(4.16). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.7\text{--}6.2$ (m, 2 CH_2), 6.38 (s, CO_2CH_3), 6.18 (s, CO_2CH_3), 6.05 (s, CO_2CH_3), 5.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 1-H), 4.75 (d, $J = 5.5$ Hz, 1ob-H), 2.6–3.0 (m, 4 aromat. H).

(KJ 5) 3.907 mg Substanz, 8.954 mg CO_2 , 1.920 mg H_2O ;
6.287 mg Substanz, 0.235 ccm N_2 bei 25°C und 722 Torr;
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (345.3) Ber. C 62.60 H 5.55 N 4.06
Gef. C 62.55 H 5.50 N 3.89
Mol.-Masse 346 (osmometr. in Benzol)

2. Zone: 260 mg (29%) 1,5,6,10bt-Tetrahydropyrrolo[2,1-a]-isochinolin-1 α ,2,3-tricarbonsäure-trimethylester (74) in farblosen Prismen vom Schmp. $148\text{--}150^\circ\text{C}$. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol lag der Schmp. bei $150\text{--}151^\circ\text{C}$.

IR (KBr): 1735 (C=O), 1670 (C=O), 1590/cm (C=C), alle drei fast gleich intensiv. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.5\text{--}6.1$ (m, 2 CH_2), 6.80 (s, CO_2CH_3), 6.38 (s, CO_2CH_3), 6.05 (s, CO_2CH_3), 5.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1-H), 4.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1ob-H), 2.84 (s, breit, 4 aromat. H).

(KJ 6) 3.886 mg Substanz, 8.930 mg CO_2 , 1.910 mg H_2O ;
4.344 mg Substanz, 0.165 ccm N_2 bei 25°C und 722 Torr;
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (345.3) Ber. C 62.60 H 5.55 N 4.06
Gef. C 62.71 H 5.50 N 4.13
Mol.-Masse 342 (osmometr. in Benzol)

γ) Umsetzung von 73 mit Methanol und Brom: 232 mg (1.00 mmol) 8 in 10 ml absol. Methylenchlorid wurden mit 141 mg (1.00 mmol)

71 unter Stickstoff 20 h im Kühlschrank aufbewahrt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels versetzte man mit 10 ml Methanol und 200 mg (1.25 mmol) Brom. Nach 18 h kristallisierten aus dieser Lösung in der Kälte 267 mg (78%) 72 vom Schmp. 127-129°C. Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Schmp.

b. Reaktion des 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]-isochinolin-1-carbonsäure-methylesters (27) mit 71

2.00 g (8.16 mmol) 27 wurden mit 2.84 g (20.0 mmol) 71 in 100 ml trockenem Essigester 48 h unter Rückfluß gekocht; dabei verfärbte sich die Lösung langsam von gelb nach braunrot. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abrotiert. Um weitgehende Verharzung zu vermeiden (beim Versuch, die Komponenten ohne Lösungsmittel umzusetzen, trat vollständige Verharzung ein), wurde der dunkelbraune ölige Rückstand vom Überschuss. 71 durch Säulenchromatographie (Kieselgel) abgetrennt. Beim Eluieren mit absol. Benzol isolierte man 1.12 g (7.90 mmol) des Dipolarophils zurück, während die restliche Substanz in der Säule verblieb. Eluierte man nun mit absol. Äther, so erhielt man zwei Fraktionen, wobei die Verbindungen höherer Mol.-Masse in der Säule haften blieben. Um möglichst alle Produkte zu erfassen, wurden die beiden Fraktionen weiter mit PSC aufgetrennt.

1. Fraktion: 2.34 g teils öliges, teils kristallines Produkt. 890 mg davon wurden mit Chloroform/Äther 20:1 als Laufmittel an 5 Platten getrennt. Man erhielt 4 Zonen.

1. Zone: 402 mg (38%, bezogen auf den Gesamtansatz) kristallines 72 vom Schmp. 125-127°C (aus Methanol, Misch-Schmp.). Die

restlichen gefärbten Zonen ergaben nur Harz.

2. Fraktion: 758 mg teils öliges, teils kristallines Produkt.
PSC (Chloroform/Äther 17:3, 4 Platten) ergab 5 Zonen.

2. Zone: 418 mg (13%) kristalliner 3-Acetyl-3,5,6,10b-tetra-
hydropyrrolo[2,1-a]isochinolin-1,2,3-tricarbonsäure-trimethyl-
ester (80a) vom Schmp. 156-160°C. Nach dreimaligem Umlösen aus
trockenem Cyclohexan/Benzol schmolzen die farblosen Prismen von
159-160°C. Auch hier lieferten die restlichen gefärbten Zonen
nur nicht identifizierbare Harze.

IR (KBr): 1725, Schulter 1733 (C=O), 1667/cm (C=C). - UV (Ätha-
nol): ab 225 nm steiler Anstieg. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.92$ (s,
 COCH_3), 7.0-6.5 (m, 3 H von 2 CH_2), 5.5-5.0 (m, 1 H von 2 CH_2),
6.36 (s, CO_2CH_3), 6.32 (s, CO_2CH_3), 6.19 (s, CO_2CH_3), 3.2-2.6
(m, C_6H_4), 1.78 (s, 3-H). - MS (42 eV, 8 kV, 95°C): m/e = 387
(35%, M^+), 356 (10%), 345 (30%), 344 (100%), 313 (35%), 312
(70%), 300 (40%), 285 (25%), 268 (15%), 254 (45%), 43 (25%).

(KJ 16) 4.000 mg Substanz, 9.118 mg CO_2 , 1.890 mg H_2O ;
8.136 mg Substanz, 0.265 ccm N_2 bei 26°C und 716 Torr;
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ (387.4) Ber. C 62.01 H 5.46 N 3.62
Gef. C 62.21 H 5.29 N 3.50
Mol.-Masse 396 (osmometr. in Benzol)

Vergebliche Versuche zur Überführung von 80a in 72: 10-20 mg
80a wurden jeweils 48 h unter folgenden Bedingungen erhitzt
(wenn nicht anders vermerkt, wurde im angegebenen Lösungsmittel
unter Rückfluß gekocht): ohne Solvens auf 110°C, in 2 ml Toluol,

in 2 ml Methanol, mit 71 in 2 ml Essigester, mit 27 in 2 ml Essigester, in 2 ml Methanol mit katalytischen Mengen Natriummethylat. Die Rückstände wurden mit Hilfe der analytischen DC (Chloroform/Äther 18:2) untersucht, wobei 80a und 72 als Vergleichssubstanzen dienten. In den ersten fünf Proben konnte man nur 80a, nicht jedoch 72 nachweisen. Im letzten Fall waren auf dem DC-Chromatogramm weder 80a noch 72 erkennbar.

c. Umsetzung von 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]-isochinolin-1-carbonsäure-methylester (5) mit 71

1.00 g (3.25 mmol) 5 wurden mit 1.42 g (10.0 mmol) 71 in 50 ml siedendem trockenem Acetonitril zur Reaktion gebracht. Nach 48 h entfernte man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer; der dunkelbraune ölige Rückstand wurde von Überschuss. 71 durch Säulenchromatographie (Kieselgel) befreit. Beim Eluieren mit Benzol erhielt man 490 mg (3.46 mmol) des Dipolarophils zurück. Eluieren mit Äther lieferte 1.58 g braunes Öl, das beim Anreiben mit Methanol 301 mg 72 vom Schmp. 122-125°C erbrachte. PSC des restlichen Öls (1.17 g) mit Chloroform /Äther 19:1 an 6 Platten führte zu 10 Zonen. Neben nicht identifizierbaren Harzen erhielt man nur aus Zone 6 definiertes Material: 122 mg 72 vom Schmp. 123-125°C; Gesamtausb. 423 mg (38%).

d. Umsetzung von 8-Acetyl- (51) und 8-Benzoyl-5,6,8,8a,13,14,16,16a-octahydropyrazino[2,1-a:5,4-a']diisochinolin-8,16-dicarbonsäure-dimethylester (50)

α) Eine Lösung von 215 mg (0.480 mmol) 51 und 680 mg (4.80 mmol)

71 in 5 ml wasserfreiem Essigester wurde 48 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem abrotieren des Solvens und des überschüss. Dipolarophils bei 100°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr verblieben 440 mg braunes zähes Öl. Durch PSC (Chloroform/Äther 19:1, 5 Platten) erhielt man 7 Zonen. Während die Zonen 2-7 nur nicht identifizierbare Harze erbrachten, beinhaltete Zone 1 157 mg (47%) 72, Schmp. 126-128°C (aus Methanol).

B) Setzte man 220 mg (0.432 mmol) 50 mit 610 mg (4.30 mmol) 71 unter gleichen Bedingungen um, so erhielt man nach der Aufarbeitung 5 Zonen. Zone 2 lieferte 142 mg 72 (48%), Schmp. 125-127°C (Methanol). Auch hier wurden aus den restlichen Zonen nur Harze isoliert.

Die Ausbeuteangaben gehen jeweils von der Annahme aus, daß sich von 50 und 51 zwei additionsfähige Azomethin-ylide ableiten.

2. An Norbornen

a. 8-(Hydroxymethoxymethyl)-5,6,8,8a,9,10,11,12,12a,12b-decahydro-9,12-methanoisoidolo[1,2-a]isochinolin-8-carbonsäure-methylester (79): 1.00 g (4.33 mmol) des Ylids 8 wurden mit 5.00 g (53.2 mmol) Norbornen in 20 ml absol. Methylenchlorid 3 d bei Raumtemp. aufbewahrt, wobei die rote Farbe des Dipols verschwand. Das Lösungsmittel und das überschüss. Olefin wurden bei Raumtemp. an der Ölpumpe (0.2 Torr) und anschließend unter 0.003 Torr abgezogen. Das NMR-Spektrum des rohen Öls ließ zwei diastereomere Addukte etwa im Verhältnis 1:1

vermuten. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = -0.03$ (s, Aldehyd-H), 0.72 (s, Aldehyd-H), 6.22 (s, $2 \text{ CO}_2\text{CH}_3$). Eine Trennung mit PSC gelang nicht, die Substanz blieb jeweils an der Grundlinie haften. Kristallisationsversuche aus aprotischen Solventien waren ebenfalls erfolglos. Erst beim Anreiben des Öls mit 10 ml Methanol kristallisierten 550 mg (36%) 79 in farblosen quadratischen Prismen vom Schmp. $90-94^\circ\text{C}$ (Zers.). Dreimaliges Umlösen aus Methanol steigerte den Schmp. auf $94-96^\circ\text{C}$ (Zers.).

IR (KBr): 3310 (OH), 1735 (C=O), 748 , $754/\text{cm}$ (aromat. CH-Wagging). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 9.1-6.3$ (m, 10 H , Norbornyl-Rest und 2 CH_2 des Dihydroisochinolin-Rests), 6.61 (s, OCH_3), 6.25 (s, CO_2CH_3), 6.00 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 12b-H), 5.43 (s, OH, mit D_2O austauschbar), 5.32 (s, Halbacetat-H), $2.7-3.0$ (m, 4 aromat. H).

(KJ 10) 3.448 mg Substanz, 8.934 mg CO_2 , 2.320 mg H_2O ;
 7.807 mg Substanz, 0.276 ccm N_2 bei 24°C und 723 Torr ;
 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ (357.4) Ber. C 70.56 H 7.61 N 3.92
Gef. C 70.71 H 7.53 N 3.83
Mol.-Masse 351 (osmometr. in Benzol)

b. 8-Benzoyl-5,6,8,8a,9,10,11,12,12a,12b-decahydro-9,12-methanoisoidolo[1,2-a]isochinolin-8-carbonsäure-methylester (84a und 84b): 2.00 g (6.51 mmol) Isoxazolin 5 und 6.10 g (64.9 mmol) Norbornen wurden in 10 ml trockenem Essigester 7 d auf 70°C erwärmt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und des überschüss. Dipolarophils i. Vak. (14 Torr) trocknete man den Rückstand 3 h bei 50°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr : 2.82 g

gelbes, glasig erstarrtes Öl. Das NMR-Spektrum des Rohgemischs sprach für zwei isomere Addukte 84a und 84b. Eine genaue NMR-Ausbeutebestimmung beider Isomeren war aufgrund der Signalüberlagerungen nicht möglich. Aus den Integralen der Methyl-ester-Signale erhielt man unter Berücksichtigung der Überlagerungen (Spektren der reinen Isomeren) das Verhältnis 84a:84b = 2.5:1. Es gelang nicht, die beiden Isomeren mit PSC oder Säulenchromatographie (Kieselgel, Florisil) zu trennen. Beim Anreiben des glasigen Öls mit Methanol erhielt man 1.37 g (52%) farblose Kristalle des reinen Isomeren 84a vom Schmp. 143-146°C. Dreimaliges Umlösen aus Methanol lieferte farblose Prismen vom Schmp. 145-147°C.

IR (KBr): 1730 (C=O), 1676/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 9.2-6.7 (m, 10 H des Norbornan- und 2 CH_2 des Dihydroisochinolin-Rests), 6.33 (s, CO_2CH_3), 5.80 (d, J = 8.7 Hz, 12b-H), 2.4-3.0 (m, 7 aromat. H), 1.7-2.0 (m, 2 aromat. H). - MS (70 eV, 8 kV, 90°C): m/e = 401 (~0.2%, M^+), 400 (1%), 296 (100%), 105 (5%).

(KJ 28) 4.369 mg Substanz, 12.486 mg CO_2 , 2.630 mg H_2O ;
7.305 mg Substanz, 0.228 ccm N_2 bei 23°C und 725 Torr;
 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (401.5) Ber. C 77.78 H 6.78 N 3.49
Gef. C 77.99 H 6.74 N 3.43

Einengen und Abkühlen der Mutterlauge erbrachten weitere 603 mg kristallines Produkt, das von 108-118°C schmolz. Nach dem NMR-Spektrum (CDCl_3) handelte es sich dabei um ein Isomeren-gemisch 84a:84b etwa im Verhältnis 1:4. Durch fraktionierte Kristallisation erhielt man 142 mg (5%) farblose Prismen des

reinen Isomeren 84b, das von 118-120°C (unter Rotfärbung) schmolz. Die Gesamtausbeute an kristallinem Produkt betrug 1.98 g (76%).

IR (KBr): 1732 (C=O), 1680/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 9.2-6.3 (m, 10 H des Norbornan- und 2 CH_2 des Dihydroisochinolin-Rests), 6.56 (s, CO_2CH_3), 5.71 (d, $J = 6.1$ Hz, 12b-H), 1.8-3.0 (m, 9 arom. H). - MS (70 eV, 8 kV, 80°C): $m/e = 401$ ($\sim 0.3\%$, M^+), 400 (0.2%), 296 (100%), 105 (5%).

(KJ 29) 3.279 mg Substanz, 9.343 mg CO_2 , 1.960 mg H_2O ;
6.020 mg Substanz, 0.187 ccm N_2 bei 24°C und 721 Torr;
 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (401.5) Ber. C 77.78 H 6.78 N 3.49
Gef. C 77.76 H 6.69 N 3.38

3. Umsetzung des Isoxazolins 5 mit Acenaphtylen

2.00 g (6.51 mmol) 5 und 10.0 g (65.8 mmol) des Olefins wurden in 10 ml absol. Benzol 7 d bei 70°C umgesetzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde das überschüss. Dipolarophil bei 100°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr abgezogen. Es verblieben 4.07 g dunkelbraunes Harz, das mit Hilfe von PSC (20 Platten) aufgetrennt wurde. Als Laufmittel verwendete man Cyclohexan/Essigester 19:1. Nach achtmaligem Entwickeln ergaben sich 4 Zonen (Eluieren mit Äther).

1. Zone: 1.01 g (34%) kristalliner 8-Benzoyl-5,6,8,8a,14b,14c-hexahydroacenaphtho[1,2-a]benzo[g]indolizin-8r-carbonsäure-methylester (83a) vom Schmp. 166-168°C (aus Essigester). Nach dreimaligem Umlösen aus Essigester erhielt man farblose

Prismen vom Schmp. 167-168°C.

IR (KBr): 1742 (C=O), 1683/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Abb.8. -

MS (70 eV, 8 kV, 125°C): m/e = 354 (100%), 105 (4%).

(KJ 34) 3.964 mg Substanz, 11.804 mg CO_2 , 1930 mg H_2O ;

3.385 mg Substanz, 0.152 ccm N_2 bei 22°C und 725 Torr;

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (459.5) Ber. C 81.02 H 5.48 N 3.05

Gef. C 81.27 H 5.45 N 3.11

2. Zone: 510 mg (17%) 8-Benzoyl-5,6,8,8a α ,14bc,14cf-hexahydro-
acenaphtho[1,2-a]benzo[g]indolizin-8r-carbonsäure-methylester

(83b), Schmp. nach Umlösen aus Essigester 180-185°C (Zers.).

Dreimaliges Umlösen aus Essigester erbrachte farblose Prismen
vom Schmp. 182-185°C (Zers.).

IR (KBr): 1730/1716 (aufgespaltene Bande, C=O), 1692/1670/cm

(aufgespaltene Bande, C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Abb.9. - MS (70 eV,

8 kV, 110°C): m/e = 354 (100%), 105 (5%).

(KJ 35) 2.347 mg Substanz, 6.935 mg CO_2 , 1.140 mg H_2O ;

6.616 mg Substanz, 0.180 ccm N_2 bei 23°C und 725 Torr;

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (459.5) Ber. C 81.02 H 5.48 N 3.05

Gef. C 80.64 H 5.44 N 2.99

3. Zone: 274 mg (9%) kristalliner 8-Benzoyl-5,6,8,8a α ,14bc,
14cg-hexahydroacenaphtho[1,2-a]benzo[g]indolizin-8r-carbon-

säure-methylester (83c), der nach Umlösen aus Essigester von

224-227°C (Zers.) schmolz. Nach dreimaligem Umlösen aus Essig-

ester schieden sich blaßgelbe Prismen vom Schmp. 226-228°C

(Zers.) ab.

IR (KBr): 1750 (C=O), 1693, mit Schulter 1666/cm (C=O). -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Abb.10. - MS (70 eV, 8 kV, 140°C): $m/e = 354$ (100%), 105 (6%).

(KJ 36) 3.473 mg Substanz, 10.352 mg CO_2 , 1.700 mg H_2O ;
5.742 mg Substanz, 0.156 ccm N_2 bei 23°C und 725 Torr;
 $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (459.5) Ber. C 81.02 H 5.48 N 3.05
Gef. C 81.35 H 5.48 N 2.98

4. Zone: Kein definiertes Produkt.

4. Reaktion des Isoxazolins 28 mit Fumarsäure-dimethylester

304 mg (1.22 mmol) 28, gelöst in 5 ml trockenem Acetonitril, wurden mit 335 mg (2.33 mmol) Fumarsäure-dimethylester unter N_2 5 d auf 70°C erhitzt. Nach dem Abziehen des Solvens entfernte man das überschüss. Dipolarophil bei 100°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr. Beim Anreiben des Rückstands mit Methanol kristallisierten 198 mg (41%) 3-Benzoyl-1,2,3,5,6,10b-hexahdropyrrolo[2,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (87) vom Schmp. $109.5\text{--}117^\circ\text{C}$. Misch-Schmp. und gleiches IR-Spektrum bewiesen die Identität mit dem bereits aus N-Phenacyl-3,4-dihydroisochinolinium-bromid und Fumarester in Gegenwart von Basen erhaltenen Addukt (Lit.45a). Umlösen aus Methanol lieferte feine farblose Nadeln vom Schmp. $125\text{--}127^\circ\text{C}$; Lit.(Rohschmp. $109\text{--}117^\circ\text{C}$).

5. Erfolglose Versuche zur Anlagerung des Azomethin-ylids 8 an einige Alkene

- a. Vinyläthyläther: 500 mg (2.16 mmol) 8 und 3.00 g (17 mmol) Vinyläthyläther in 10 ml absol. Methylenchlorid wurden 24 h bei Raumtemp. aufbewahrt (Entfärbung der Lösung). Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und des Überschüss. Olefins bei Raumtemp. i. Vak. verblieb ein gelbes Öl. Das NMR-Spektrum (CDCl_3), mit Aldehyd-Singulets bei τ 0.17 und 0.37, wies auf zwei isomere Addukte hin. Auch hier gelang aus den oben genannten Gründen (s. Norbornen) keine Trennung mit Hilfe von PSC. Auch beim Anreiben mit Methanol kein kristallines Produkt. Ebenso scheiterten die Versuche, 2,4-Dinitro-phenylhydrazone oder Oxime der Aldehyde darzustellen.
- b. Fumarsäure-dimethylester: 300 mg (1.30 mmol) 8 wurden mit 400 mg (2.78 mmol) des Dipolarophils 1 h (bis zur Entfärbung) in 10 ml Essigester unter Rückfluß gekocht. Danach zog man das Solvens ab; überschüss. Fumarester wurde bei 100°C (Badtemp.)/0.003 Torr entfernt. Das NMR-Spektrum (CDCl_3) des Rückstands zeigte, daß es sich um ein Produktgemisch handelte, das keinen Aldehyd enthielt. PSC (Chloroform/Äther 9:1) erbrachte keine definierte Verbindung.
- c. Äthylentetracarbonsäure-tetraäthylester: 300 mg (1.30 mmol) 8 wurden mit 4.05 g (12.8 mmol) des Olefins in 10 ml absol. Methylenchlorid bei Raumtemp. aufbewahrt. Dabei trat in 7 d keine Entfärbung auf. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand 24 h auf 100°C erhitzt, wobei sich das Gemisch

dunkelbraun färbte. Das überschüss. Dipolarophil zog man bei 160°C (Badtemp.)/0.005 Torr ab. Das NMR-Spektrum (CDCl_3) des Rückstands sprach für kein einheitliches Produkt. PSC (Benzol/Essigester 9:1) führte zu keiner definierten Substanz.

d. Tetracyanäthylen: Zu 300 mg (1.30 mmol) 8 wurde unter N_2 eine Lösung von 500 mg (3.91 mmol) TCNE in 7 ml trockenem Essigester hinzugegeben. Das in der Kälte schwer lösliche Ylid ging sofort unter Dunkelfärbung in Lösung. Nach 12 h bei 25°C hatte sich am Kolbenboden ein schwarzes zähes Öl abgesetzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der schwarze Teer in CDCl_3 aufgenommen und filtriert. Im NMR-Spektrum traten keine einzelnen Signale mehr auf. Nur im Ester- und Aromatenbereich war ein Ansteigen der Grundlinie zu erkennen.

B. Addition des trans-2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridins (33) an Fumarsäure-dimethylester (Lit.78)

Ein gründlich miteinander verriebenes Gemisch aus 252 mg (0.771 mmol) 33 und 1.00 g (6.94 mmol) Fumarester wurde in kleinen Portionen in eine auf 125°C erhitzte Schmelze von 1.50 g (10.4 mmol) Fumarester unter Rühren eingetragen. Man hielt das Reaktionsgemisch noch weitere 10 Min. bei dieser Temp. und zog nach dem Abkühlen das überschüss. Dipolarophil bei 90°C i. Hochvak. ab. Die Gesamtausb. (92%) und das Isomerenverhältnis 88a:88b:88c = 56:18:26 wurden NMR-spektroskopisch durch mehrfache Integration der Methylester-Signale

bestimmt. Als Standard diene 2-Methylnaphtalin. Durch PSC (Chloroform, alkoholfrei) gelang es, die Isomeren zu trennen. Neunmaliges Entwickeln lieferte 3 Zonen; die letzte ergab kein definiertes Material.

1. Zone: 2t-5c-Dibenzoyl-1-phenyl-pyrrolidin-3r,4t-dicarbon-säure-dimethylester (88a), farblose Nadeln, Schmp. 215-127°C (aus Chloroform/Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 6.24$ (s, 2 CO_2CH_3), 6.06 (s, 3-H und 4-H), 3.67 (s, 2-H und 5-H), 3.6-1.5 (m, 3 C_6H_5).

(HD 9/2) 2.905 mg Substanz, 7.594 CO_2 , 1.390 H_2O ;
5.589 mg Substanz, 0.157 ccm N_2 bei 25°C und 717 Torr;
 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (471.5) Ber. C 71.32 H 5.35 N 2.96
Gef. C 71.34 H 5.35 N 3.03

2. Zone: 2c,5t-Dibenzoyl-1-phenyl-pyrrolidin-3r,4t-dicarbon-säure-dimethylester (88b); die Substanz tritt in zwei kristallinen Modifikationen auf: farblose Nadeln, Schmp. 252-253°C, und gelbe Prismen, Schmp. 259-261°C (jeweils aus Chloroform/Methanol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 6.89$ (s, 2 CO_2CH_3); die Ringprotonen erscheinen als AA'XX'-Spektrum mit $J_{2,3} = J_{4,5} = 8.6$ Hz und $J_{3,4} = 12.4$ Hz, $\tau 5.66$ (6 Linien, 3-H und 4-H), 3.89 (6 Linien, 2-H und 5-H).

(HD 12) 3.860 mg Substanz, 10.040 mg CO_2 , 1.880 mg H_2O ;
6.539 mg Substanz, 0.177 ccm N_2 bei 25°C und 724 Torr;
 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ (471.5) Ber. C 71.32 H 5.35 N 2.95
Gef. C 70.98 H 5.45 N 2.95

Um 88c zu erhalten, mußte man nach 4- bis 5-maligem Entwickeln den unteren Teil der 2. Zone eluieren: 2t,5t-Dibenzoyl-1-phenyl-pyrrolidin-3r,4t-dicarbonsäure-dimethylester (88c), gelbe Blättchen, Schmp. 169-170°C (aus Chloroform/Methanol).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.65 (s, CO₂CH₃), 6.42 (s, CO₂CH₃), 6.3-5.7 (m, 3-H und 4-H), 4.58 (d, J = 7.1 Hz, 2-H), 4.28 (d, J = 7.3 Hz, 5-H), 3.6-1.6 (m, 3 C₆H₅).

C. Umsetzungen von 4-Oxazolinen mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (71)

1. 2-Benzoyl-1-methyl-5-phenyl-3-pyrrolin-2,3,4-tricarbon-säure-trimethylester (91)

a. Darstellung: Die Lösung von 1.14 g (3.86 mmol) des frisch dest. 3-Methyl-2,5-diphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure-methylesters (38) in 5.70 g (40.1 mmol) 71 wurde mit Stickstoff gesättigt und 30 Min. auf 160°C erhitzt. Nach dem Abziehen des überschüss. Dipolarophils bei 100°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr verblieben 2.90 g dunkelbraunes Harz. Beim Anreiben mit Methanol erhielt man 595 mg (35%) 91 vom Schmp. 120-131°C. Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol schmolzen die farblosen Prismen bei 117-135°C. Mehrmaliges Umlösen aus essigsaurem Methanol oder Umfällen aus trockenem Methylenchlorid/cyclohexan bei Raumtemp. erbrachten keine Verbesserung des Schmelzbereichs. Auch durch die Reinigung mit PSC (Chloroform/Äther 19:1) war der Schmelzbereich nicht schärfer. Das umkristallisierte Reaktions-

produkt (Schmp. 117-135°C) lieferte zufriedenstellende C,H,N-Analysenwerte (s.unten). Die NMR-Spektren des rohen und dreimal umgelösten Produkts in CDCl_3 und Benzol waren identisch. Sie gaben keinen Hinweis auf ein wohl nur in geringer Menge enthaltenes Diastereomeres.

Setzte man das entsprechende 4-Isoxazolin 30 unter den gleichen Bedingungen um, so erhielt man 91 in 31-proz. Ausb.

IR (KBr): Tab.9. - UV (Äthanol): λ_{max} ($\log \epsilon$) = 246 nm (4.14).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.52 (s, NCH_3), 6.35 (s, CO_2CH_3), 6.30 (s, CO_2CH_3), 6.10 (s, CO_2CH_3), 4.80 (s, 5-H), 2.64 (s, C_6H_5), 2.7-2.3 (m, 3 aromat. H), 1.9-1.6 (m, 2 aromat. H). - MS (70 eV, 8 kV, 115°C): m/e = 437 (1%, M^+), 378 (1%), 346 (1%), 332 (100%), 300 (46%), 288 (42%), 256 (15%), 242 (27%).

(KJ 24) 4.522 mg Substanz, 10.949 mg CO_2 , 2.120 mg H_2O ;
7.266 mg Substanz, 0.225 ccm N_2 bei 25°C und 725 Torr;
 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_7$ (437.4) Ber. C 65.89 H 5.30 N 3.20
Gef. C 66.08 H 5.24 N 3.38

b. Umsetzung mit Natriummethanolat: 1.00 g (2.29 mmol) 91 in 20 ml absol. Methanol wurden mit einer katalytischen Menge (Spatel Spitze) Natriummethanolat versetzt und 48 h bei Raumtemp. gerührt. Nun neutralisierte man die Lösung mit einem Tropfen Eisessig und entfernte das Methanol am Rotationsverdampfer. Der ölige Rückstand wurde in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Bei der Destillation des Rückstands gingen bis zur Badtemp. von 100°C/10⁻³ Torr 195 mg (62%) einer farblosen

Flüssigkeit über, die aufgrund gleicher IR-Spektren als Benzoessäure-methylester identifiziert wurde. Im restlichen Öl bestimmte man die Ausb. an 1-Methyl-5-phenyl-2-pyrrolin-2,3,4-tricarbonsäure-trimethylester (98) NMR-spektroskopisch zu 70%. Zur Berechnung diente das Integral des 5-H (Dublett); als Standard verwendete man 1,1,2,2-Tetrachloräthan. Beim Anreiben mit Methylenchlorid/Petroläther kristallisierten bei 14-tägigem Stehen im Kühlschrank 377 mg (50%) 98 in feinen Nadeln vom Schmp. 70-74°C; Schmp. nach weiterem Umlösen 72.5-74°C.

IR (KBr): 1742, Schulter bei 1733 (C=O), 1675 (C=O), 1590/cm (C=C), alle drei Banden intensiv. - UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 303 nm (4.16). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.35 (s, NCH_3), 6.35 (s, CO_2CH_3), 6.25 (s, CO_2CH_3), 6.03 (s, CO_2CH_3), 6.16 (d, J = 8.7 Hz, 4-H, überlagert, erst bei fünffacher Dehnung sichtbar), 5.25 (d, J = 8.7 Hz, 5-H), 2.67 (s, C_6H_5). - MS (70 eV, 8 kV, 60°C): m/e = 333 (54%, M^+), 302 (11%), 274 (92%), 242 (100%), 215 (13%), 198 (8%), 184 (13%).

(KJ 37) 3.547 mg Substanz, 7.958 mg CO_2 , 1.840 mg H_2O ;
5.702 mg Substanz, 0.225 ccm N_2 bei 23°C und 729 Torr;
 $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_6$ (333.3) Ber. C 61.25 H 5.75 N 4.20
Gef. C 61.23 H 5.80 N 4.36

c. Aromatisierung von 91 in Gegenwart von Sauerstoff

α) 220 mg (0.503 mmol) 91 wurden in 10 ml absol. Benzol 65 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man ein farbloses Öl, das beim

Anreiben mit Äther/Petroläther 126 mg (76%) 1-Methyl-5-phenyl-2,3,4-pyrrol-tricarbonsäure-trimethylester (97) vom Schmp. 98-102°C lieferte. Dreimaliges Umlösen aus Cyclohexan/Benzol ergab farblose Nadeln vom Schmp. 103-105°C.

IR (KBr): 1733 (C=O), 1706/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 6.42 (s, NCH_3), 6.36 (s, CO_2CH_3), 6.15 (s, CO_2CH_3), 6.06 (s, CO_2CH_3), 2.9-2.3 (m, C_6H_5). - MS (70 eV, 8 kV, 70°C): m/e: 331 (82%, M^+), 300 (100%), 270 (2%), 242 (2%), 118 (3%).

(KJ 25) 3.737 mg Substanz, 8.486 mg CO_2 , 1.740 mg H_2O ;
4.445 mg Substanz, 0.182 ccm N_2 bei 27°C und 728 Torr;
 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ (331.3) Ber. C 61.63 H 5.17 N 4.23
Gef. C 61.97 H 5.12 N 4.46

Der mit 20 ml Äther verdünnten Mutterlauge des Rohprodukts entzog man mit 2N NaOH 34.7 mg (56%) Benzoessäure, die nach Umlösen aus Wasser bei 120-122°C schmolz (Misch-Schmp.).

ß) 438 mg (1.00 mmol) 91 und 191 mg (1.03 mmol) Diphenylsulfid wurden in 30 ml absol. Benzol gelöst und unter langsamem Durchleiten von Sauerstoff 100 h auf 45-50°C erwärmt. Nach dem Entfernen des Solvens kristallisierten aus dem Rückstand 207 mg 97 vom Schmp. 99-102°C. Das restliche Öl wurde mit PSC (Benzol/Äther 8:2, 2 Platten, zweimal Entwickeln) aufgetrennt. Dabei erhielt man 2 Zonen (Elution mit Äther).

1. Zone: nach Umlösen aus Petroläther 65.0 mg 97 vom Schmp. 103-105°C. Gesamtausbe. 272 mg (82%); beide Fraktionen wurden durch Misch-Schmp. identifiziert.

2. Zone: 190 mg farbloses Öl, das beim Anreiben mit Äther 66.5 mg (33%) farblose Prismen vom Schmp. 63-65°C erbrachte. Nach dem Misch-Schmp. 64-67.5°C handelte es sich um Diphenylsulfoxid. Das authent. Präparat schmolz von 69-70°C (Lit.85, 70-71°C).

d. Erfolglose Versuche zur Thermolyse von 91

α) Wiederholte man den unter c,α) beschriebenen Versuch unter Stickstoff in N₂-gesättigter Lösung (65 h Rückflußkochen in Benzol), so erhielt man in 74-proz. Ausb. das eingesetzte 91 zurück (Mischprobe).

β) 193 mg (0.442 mmol) 91 wurden bei 10⁻³ Torr 4 h auf 160°C erhitzt. Dabei destillierte das Ausgangsaddukt langsam, aber unverändert über (Misch-Schmp.). In der zweiten mit Trockeneis gekühlten Vorlage ließ sich kein Benzaldehyd nachweisen (schwefelsaure 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung).

γ) 208 mg (0.276 mmol) 91 in 15 ml N₂-gesättigtem Mesitylen wurden 22 h unter Stickstoff auf 140°C erhitzt. Das Lösungsmittel zog man bei 60-80°C (Badtemp.)/12 Torr ab. Im Destillat erhielt man mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung keinen Niederschlag. Der kristalline Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und abgesaugt: 95.0 mg (46%) 91 (Misch-Schmp.).

2. 2-Benzoyl-1,5-diphenyl-3-pyrrolin-2,3,4-tricarbonsäure-trimethylester (92)

800 mg (2.24 mmol) des frisch dest. 2,3,5-Triphenyl-4-oxazolin-4-carbonsäure-methylesters (39) wurden, gelöst in 3.00 g (21.2 mmol) 71, 30 Min. auf 160°C erhitzt. Nach dem Abziehen des überschüss. Dipolarophils bis 100°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr verblieben 1.70 g braunes Harz, das beim Anreiben mit Methanol 680 mg (61%) kristallines 92 vom Schmp. 140-158°C lieferte. Nach dreimaligem Umlösen aus Essigester kristallisierten blaßgelbe Prismen, die einen noch größeren Schmelzbereich von 130-155°C zeigten. Da sich auch in diesem Fall (analog zu 91) in den NMR-Spektren (CDCl₃) des rohen sowie des umgelösten Produkts kein zweites Isomeres erkennen ließ, die Werte der C,H,N-Analyse jedoch den berechneten entsprachen, könnte auch hier eine geringe Menge eines Diastereomeren für den großen Schmelzbereich verantwortlich sein.

IR (KBr): Tab.9. - UV (Äthanol): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 240 nm (4.34).
- ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.28 (s, breit, 3 CO₂CH₃), 3.88 (s, 5-H), 3.4-2.3 (m, 13 aromat. H), 2.0-1.7 (m, 2 aromat. H). - MS (70 eV, 8 kV, 115°C): m/e = 499 (1%, M⁺), 394 (100%), 362 (45%), 350 (27%), 318 (7%), 304 (12%), 105 (13%), 77 (15%).

(KJ 32) 3.184 mg Substanz, 8.149 mg CO₂, 1.410 mg H₂O;
6.025 mg Substanz, 0.166 ccm N₂ bei 21°C und 721 Torr;
C₂₉H₂₅NO₇ (499.5) Ber. C 69.73 H 5.05 N 2.80
Gef. C 69.85 H 4.96 N 3.03

3. 2-Methoxalyl-1,5-diphenyl-3-pyrrolin-3,4-dicarbonsäure-
dimethylester (93)

a. Darstellung: 407 mg (1.45 mmol) 2,3-Diphenyl-4-Oxazolin-5-carbonsäure-methylester (40) wurden in N_2 -gesättigter Lösung mit 2.00 g (14.1 mmol) 71 30 Min. bei 160°C umgesetzt. Nach dem Abziehen des Überschuss. Dipolarophils bei 100°C (Bad-temp.)/ 10^{-3} Torr und Waschen des Rückstands mit Methanol verblieben 509 mg (83%) 93 vom Schmp. 148-152°C. Nach dreimaligem Umlösen aus Essigester erhielt man gelborangefarbene Prismen, die von 151-153°C schmolzen.

IR (KBr): Tab.9. - UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ ($\log \epsilon$) = 243 (4.41), 390 nm (2.42). - 1H -NMR ($CDCl_3$): Abb.11. - MS (70 eV, 8kV, 100°C): m/e = 423 (33%, M^+), 364 (21%), 336 (58%), 332 (9%), 304 (100%), 292 (4%), 277 (4%), 260 (15%), 246 (18%), 217 (9%), 115 (12%), 77 (21%).

(KJ 30) 3.002 mg Substanz, 7.174 mg CO_2 , 1.340 mg H_2O ;
5.678 mg Substanz, 0.173 ccm N_2 bei 27°C und 725 Torr;
 $C_{23}H_{21}NO_7$ (423.4) Ber. C 65.74 H 5.00 N 3.31
Gef. C 65.22 H 4.99 N 3.30

b. Umsetzung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin: 128 mg (0.303 mmol) 93 wurden in 4 ml Methanol mit einigen Tropfen Methylenchlorid zur Lösung gebracht. Beim Versetzen mit schwefelsaurer 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung (Lit.82) (~ 0.50 mmol Reagens) setzte nach 3 h bei Raumtemp. die Kristallisation ein. Nach 20 h erhielt man 112 mg (61%) des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons von 93 vom Schmp. 212-214°C; nach dreimaligem Umlösen aus

Methanol/Essigester schmolzen die gelben Nadeln bei 215-216°C.

UV (Chloroform): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 368 nm (4.39).

(KJ 30-H) 5.587 mg Substanz, 11.790 mg CO₂, 2.090 mg H₂O;

3.238 mg Substanz, 0.334 ccm N₂ bei 25°C und 725 Torr;

C₂₉H₂₅N₅O₁₀ (603.5) Ber. C 57.71 H 4.18 N 11.61

Gef. C 57.59 H 4.19 N 11.27

c. Dehydrierung: 293 mg (0.693 mmol) 93 und 342 mg (1.40 mmol) Chloranil, gelöst in 15 ml Xylol, wurden 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 50 ml Äther versetzt und dreimal mit je 20 ml 5-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Magensiumsulfat und dem Abziehen des Lösungsmittels erhielt man einen öligen Rückstand, der beim Anreiben mit Methanol 108 mg (37%) 2-Methoxalyl-1,5-diphenyl-3,4-pyrrol-dicarbonensäure-dimethylester (101) vom Schmp. 151-153°C lieferte. Dreimaliges Umlösen erbrachte farblose Prismen vom Schmp. 154°C.

IR (KBr): 1740, Schulter bei 1729 (C=O), 1705 (C=O), 1648/cm

(C=O). - UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ (log ϵ) = 312 nm (4.01). - ¹H-NMR

(CDCl₃): τ = 6.33 (s, CO₂CH₃), 6.29 (s, CO₂CH₃), 6.12 (s,

CO₂CH₃), 2.3-2.6 (m, 2 C₆H₅). - MS (70 eV, 8 kV, 110°C): m/e =

421 (23%, M⁺), 362 (100%), 77 (3%).

(KJ 31) 4.849 mg Substanz, 11.664 mg CO₂, 1.950 mg H₂O;

4.727 mg Substanz, 0.158 ccm N₂ bei 24°C und 729 Torr;

C₂₃H₁₉NO₇ (421.4) Ber. C 65.55 H 4.54 N 3.32

Gef. C 65.65 H 4.50 N 3.68

d. Isomerisierung in Gegenwart von Luft: 1.00 g (2.36 mmol) 93 wurden in 15 ml absol. Benzol gelöst und im abgeschlossenen Vol. (50 ccm Kolben) 6 d auf 70°C erwärmt. Während dieser Zeit entfärbte sich die anfänglich kräftig orangegelbe Lösung nach blaß gelb. Das Lösungsmittel zog man am Rotationsverdampfer ab, und der ölige Rückstand wurde mit Methanol angerieben. Dabei kristallisierten 641 mg 2-[Hydroxy(methoxycarbonyl)methyl]-1,5-diphenyl-3,4-pyrrol-dicarbonsäure-dimethylester (100) vom Schmp. 123-128°C. Einengen und Abkühlen der Mutterlauge erbrachten weitere 182 mg vom Schmp. 124-128°C, zusammen 823 mg (82%). Nach dreimaligem Umlösen aus Methanol erhielt man farblose Prismen, die von 129-130°C schmolzen.

IR (KBr): 3450 (OH), 1744 (C=O), 1700/cm (C=O). - IR (CCl₄): breite Bande mit Spitzen 3520 und 3430 (OH). - ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 6.30 (s, 2 CO₂CH₃), 6.14 (s, CO₂CH₃), 5.20 (d, J = 9.5 Hz, OH, mit D₂O austauschbar), 4.87 (d, J = 9.5 Hz, CH), 2.9-2.6 (m, mit s bei 2.84, 2 C₆H₅). - MS (70 eV, 8 kV, 91°C): m/e = 423 (12%, M⁺), 364 (24%), 332 (100%).

(KJ 33) 4.087 mg Substanz, 9.790 mg CO₂, 1.790 mg H₂O;
4.035 mg Substanz, 0.121 ccm N₂ bei 26°C und 727 Torr;
C₂₃H₂₁NO₇ (423.4) Ber. C 65.24 H 5.00 N 3.31
Gef. C 65.37 H 4.90 N 3.27

e. Erfolglose Versuche zur thermischen Isomerisierung

α) Der unter d. beschriebene Versuch wurde unter Verwendung von N₂-gesättigtem Benzol in einer Stickstoffatmosphäre wiederholt. Dabei blieb die orangegelbe Farbe der Lösung erhalten.

Die Aufarbeitung lieferte 572 mg (57%) des Ausgangsmaterials vom Schmp. 149-152°C zurück. Beim Einengen der Mutterlauge kristallisierten 156 mg (16%) des Alkohols 100 vom Schmp. 123-127°C (Misch-Schmp.).

ß) 118 mg (0.279 mmol) 93, gelöst in 5 ml N₂-gesättigtem Mesitylen, wurden 12 h unter Stickstoff auf 140°C erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels und Anreiben des Rückstands mit Methanol erhielt man 81.5 mg (69%) des Ausgangsmaterials zurück (Mischprobe).

f. Oxidation von 100

3.96 mg (0.935 mmol) 100 in 4 ml Pyridin wurden zu 400 mg (4.00 mmol) Chromtrioxid in 4 ml Pyridin (Lit.86) hinzugegeben. Nach 70 h Rühren bei Raumtemp. setzte man dem dunkelbraunen Rückstand 20 ml Wasser hinzu. Abweichend von der Vorschrift (aufgrund des Chromhydroxid-Schlammes war beim Ausschütteln mit Äther/Benzol 1:1 keine Phasentrennung zu erreichen) rührte man den Ansatz viermal mit je 20 ml Äther/Benzol 1:1 kräftig durch und pipettierte die organische Phase nach vorangegangenem Zentrifugieren jeweils ab. Nach saurem Ausschütteln und Waschen mit Wasser erhielt man nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Anreiben mit Methanol 257 mg (65%) 101 vom Schmp. 149-152°C, durch Misch-Schmp. identifiziert.

XI. Ringöffnungen der 4-Isoxazoline in protischen Medien

A. 1-Phenacyliden-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (106)

1. Alkalische Ringöffnung des Isoxazolins 28: Eine Lösung von 500 mg (4.46 mmol) Kalium-tert.-butanolat in 30 ml absol. tert.-Butanol wurde mit 1.00 g (4.02 mmol) 28 versetzt und 15 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Nach dem Neutralisieren mit Eisessig zog man das Lösungsmittel i. Vak. ab. Der ölige Rückstand wurde mit 20 ml Wasser versetzt und die wässr. Phase erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und dem Abziehen des Solvens gingen aus dem braunen öligen Rückstand bei 180-190°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr 819 mg (82%) gelbes, öliges 106 über.

IR (Film): 1612 (C=O), 1600, 1583, 1560, sehr breit mit Schultern bei 1536 und 1518/cm ($\text{>N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$). - IR (CCl₄): 3220/cm außerordentlich schwach, NH, die konz. und verd. Lösung unterschieden sich nicht). - ¹H-NMR (CDCl₃): Abb.12. - MS (70 eV, 8 kV, 80°C): m/e = 249 (100%, M⁺), 248 (87%), 231 (25%), 230 (21%), 207 (8%), 173 (17%), 172 (25%), 147 (12%), 130 (8%), 118 (25%), 115 (8%), 105 (37%).

(KJ 44) 4.823 mg Substanz, 14.473 mg CO₂, 2.570 mg H₂O;
3.387 mg Substanz, 0.175 ccm N₂ bei 24°C und 720 Torr;
C₁₇H₁₅NO (249.3) Ber. C 81.90 H 6.06 N 5.62
Gef. C 81.90 H 5.96 N 5.63

2. Saure Ringöffnung von 28: 723 mg (2.90 mmol) 28 wurden in 20 ml trockenem Eisessig mit einem Tropfen konz. Schwefelsäure 1 h auf 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen zog man den Eisessig i. Vak. ab. Der Rückstand wurde in 20 ml gesätt. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und erschöpfend ausgeäthert. Bei einer Badtemp. von 175-190°C/10⁻³ Torr destillierten 460 mg (64%) öliges 106 über, das durch NMR-Vergleich identifiziert wurde.

B. Spaltung über eine reversible, säurekatalysierte Alkohol-addition

1. 1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinolyliidenessigsäure-methylester (109) (Lit.15)

500 mg (2.16 mmol) 4 wurden in 20 ml Methanol mit 1 ml konz. Schwefelsäure 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser neutralisierte man mit 2N NaOH, ätherte aus und trocknete die Extrakte über Natriumsulfat. Entfernen des Äthers und Destillation des Rückstands bei 110-125°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr erbrachten 300 mg (68%) des zähen öligen 109.

IR (CCl₄): 3287 (NH, in verd. und konz. Lösung trat keine Veränderung auf), 1654 (C=O), 1613, 1602, 1570 mit Schultern bei 1556 und 1538/cm ($\text{>N-C}\equiv\text{C-C}\equiv\text{O}$). - ¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.13 (mc, CH₂), 6.59 (mc, verbreitert, CH₂), 6.33 (s, CO₂CH₃), 4.83 (s, Vinyl-H), 0.95 (s, breit, NH, wird mit D₂O langsam ausgetauscht). - MS (70 eV, 8 kV, 25°C): m/e = 203 (70%, M⁺), 172

(51%), 145 (100%), 144 (84%), 131 (49%), 130 (54%), 115 (32%), 103 (24%), 85 (19%).

(SP 7) 3.089 mg Substanz, 8.047 mg CO₂, 1.770 mg H₂O;
3.472 mg Substanz, 0.208 ccm N₂ bei 25°C und 729 Torr;
C₁₂H₁₃NO₂ (203.2) Ber. C 70.91 H 6.45 N 6.89
Gef. C 71.09 H 6.41 N 6.58
Mol.-Masse 202 (osmometr. in Aceton)

2. Umsetzung von 5 mit schwefelsaurem Methanol

a. 1.00 g (3.26 mmol) 5 wurden in 15 ml absol. Methanol mit 0.5 ml konz. Schwefelsäure 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen verdünnte man mit 50 ml Wasser und sättigte mit Kochsalz. Man schüttelte nun fünfmal mit je 10 ml Äther aus, wusch die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser, 2N Na₂CO₃ und nochmals mit Wasser und trocknete über Natriumsulfat.

Neutralanteil: 910 mg öliges Produkt. Bei der Destillation unter 10⁻³ Torr bis zur Badtemp. von 80°C (Kühlung der Vorlage mit Trockeneis) gingen 16.0 mg farbloser Flüssigkeit über. Nach dem IR-Spektrum handelte es sich dabei um ein Gemisch aus Benzoessäure-methylester und Acetophenon. Die IR-Spektren (Filme) von definierten Gemischen der authent. Substanzen wiesen auf ein Molverhältnis Benzoessäure-methylester zu Acetophenon ~4:1 (~3%: <1%) hin; das IR-Spektrum des Gemischs Benzoessäure-methylester/Acetophenon 4:1 war identisch mit dem des obigen Destillats. Im verbliebenen Öl (889 mg) wurde die Ausb. an den beiden isomeren 2-Methoxy-2-phenyl-1,5,6,10b-tetrahydro-2H-

isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylestern (110a, 110b) NMR-spektroskopisch bestimmt. Als Standard diente Tetramethylcyclobutan-1,3-dion. Zur Berechnung wurden die beiden Methylester-Signale verwendet. Geringfügige Signalüberlagerungen beeinträchtigten die Genauigkeit der Bestimmung. Man ermittelte für 110a 18%, für 110b 45%.

525 mg des öligen Gemischs wurden mit PSC (5 Platten) getrennt. Nach achtmaligem Entwickeln mit Petroläther/Äther 8:2 erhielt man 5 Zonen. Die Zonen 1,2,5 erbrachten nur geringe nicht identifizierbare Substanzmengen.

3. Zone: 73.6 mg (11%) 110a, farblose Prismen, Schmp. 138-139.5°C (aus Methanol).

IR (KBr): 1738/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.12 (s, CO_2CH_3), 7.2-5.7 (m, 2 CH_2), 6.83 (s, OCH_3), 5.87 (d, J = 8.1 Hz, 1-H), 4.55 (d, J = 8.1 Hz, 10b-H), 3.0-2.3 (m, mit s bei 2.90, 9 aromat. H).

(KJ 26) 3.370 mg Substanz, 8.760 mg CO_2 , 1.840 mg H_2O ;
5.107 mg Substanz, 0.197 ccm N_2 bei 27°C und 728 Torr;
 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (339.4) Ber. C 70.78 H 6.24 N 4.13
Gef. C 70.94 H 6.11 N 4.20

4. Zone: 207 mg (32%) 110b, farblose Prismen vom Schmp. 118-120°C (aus Methanol).

IR (KBr): 1740/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 7.5-6.0 (m, 2 CH_2), 6.75 (s, OCH_3), 6.56 (d, J = 7.1 Hz, 1-H), 6.24 (s, CO_2CH_3), 4.55 (d, J = 7.1 Hz, 10b-H), 3.0-2.3 (m, mit s bei

2.89, 9 arom. H).

(KJ 27) 4.113 mg Substanz, 10.703 mg CO₂, 2.250 mg H₂O;
6.385 mg Substanz, 0.241 ccm N₂ bei 27°C und 728 Torr;
C₂₀H₂₁NO₄ (339.4) Ber. C 70.78 H 6.24 N 4.13
Gef. C 71.02 H 6.12 N 4.11

Basische Anteile: Die wässr. schwefelsaure Lösung neutralisierte man mit 2N NaOH und ätherte aus. Nach dem Waschen mit Wasser wurden die vereinigten Ätherauszüge über Natriumsulfat getrocknet. Daraus gewann man 27.0 mg (4%) gelbes Öl, dessen IR-Spektrum (Film) identisch war mit dem IR-Spektrum von 109.

b. 500 mg (1.63 mmol) 5 wurden mit 5 ml konz. Schwefelsäure und 15 ml Methanol 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen nahm man das Reaktionsgemisch in 50 ml Eiswasser auf und arbeitete analog dem Versuch a. auf.

Neutrale Anteile: 230 mg Öl. Bei der Destillation bis zur Badtemp. von 110°C/12 Torr und anschließend bis 80°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr gingen 142 mg einer farblosen Flüssigkeit über, die sich aufgrund identischer IR- und NMR-Spektren als Gemisch aus Benzoesäure-methylester und Acetophenon erwies. Da im Gaschromatogramm keine Verunreinigungen auftraten, wurde das Molverhältnis der beiden Substanzen direkt dem NMR-Spektrum (CDCl₃) entnommen. Acetophenon : Benzoesäure-methylester = 1.93:1 (45%:24%). Das NMR-Spektrum des braunen, öligen Destillationsrückstands 75.0 mg zeigte vor allem das Vorliegen von 110b neben weiteren Signalen geringerer Intensität, die nicht zugeordnet werden konnten.

Basische Anteile: 73.4 mg (22%) 109, die bei 110-130°C (Bad-temp.)/10⁻³ Torr destillierten. IR- und NMR-Vergleich dienten der Identifizierung.

c. Methanol-Abspaltung aus 110a und 110b: 178 mg (0.525 mmol) des kristallinen Isomerengemischs 110a, b wurden in 5 ml konz. Schwefelsäure unter ständigem Umschwenken in Lösung gebracht. Nach vollständiger Auflösung (10 Min.) wurde das farblose Gemisch in 50 ml Eiswasser gegossen. Nach Ausäthern, Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels kristallisierten 111 mg (69%) 5 vom Schmp. 97-99°C aus Methanol. Der Misch-Schmp. bewies die Identität.

3. Umsetzung von 116 mit schwefelsaurem Äthanol

a. Die Lösung von 4.00 g (12.9 mmol) 116 in 100 ml Äthanol wurde portionsweise mit 10.0 g konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 14 d Stehen bei Raumtemp. rotierte man das Lösungsmittel ab und nahm den Rückstand in 50 ml Wasser und 70 ml Äther auf. Durch Ausschütteln mit Äther entzog man der wässr. Phase 3.67 g grünliches Öl (i. Hochvak. getrocknet). Beim Anreiben mit Petroläther schieden sich 95.0 mg (3%) 2-Benzoyl-zimtsäure-äthylester (120) vom Schmp. 95-97°C ab. 120 war aus Benzaldehyd und Benzoyl-essigsäure-äthylester mit katalytischen Mengen Piperidin leicht zugänglich (Lit.93). Der Misch-Schmp. mit dem authent. Präparat zeigte keine Depression; Lit.(98-99°C).

Das verbliebene Öl (3.51 g) enthielt nach dem NMR-Spektrum (CDCl₃) die isomeren 5-Äthoxy-2-methyl-3,5-diphenyl-isoxazo-

lidin-4-carbonsäure-äthylester (117a, 117b), deren Ausb. NMR-spektroskopisch zu 36 bzw. 33% bestimmt wurde. Als Standard diente 1,1,2,2-Tetrachloräthan; zur Analyse wurden die Integrale der beiden N-Methylsignale verwendet. Die Trennung mit PSC gelang nicht. Es war jedoch möglich, die beiden Produkte über eine 60 cm hohe Florisil-Säule (60-100 mesh) durch Eluieren mit Chloroform weitgehend aufzutrennen. Nach jeweils 25 ml Eluat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand gewogen. Bei Schwankungen der Gewichtszunahme wurde die Vorlage gewechselt und die entsprechende Fraktion NMR-spektroskopisch untersucht. Ausgehend von 2.78 g Gemisch lieferten die Fraktionen 1 - 4 928 mg öliges 117a, das nach einiger Zeit kristallisierte. Nach Umlösen aus Äthanol erhielt man farblose Quader vom Schmp. 68-70°C. Dreimaliges Umlösen brachte den Schmp. auf 70-71°C.

IR (KBr): 1738 (C=O), 696, 757/cm (aromat. CH-Wagging). -

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 9.22 (t, J = 7.0 Hz, CH₃), 8.72 (t, J = 7.0 Hz, CH₃), 7.21 (s, NCH₃), 7.0-6.0 (m, 2 CH₂), 6.20 (d, J = 9.6 Hz, 4-H), 5.82 (d, J = 9.6 Hz, 3-H), 2.8-2.2 (m, 2 C₆H₅).

(KJ 13) 3.614 mg Substanz, 9.427 mg CO₂, 2.240 mg H₂O;
6.944 mg Substanz, 0.255 ccm N₂ bei 25°C und 730 Torr;
C₂₁H₂₅NO₄ (355.4) Ber. C 70.95 H 7.09 N 3.94
Gef. C 71.19 H 6.94 N 4.04

Die Fraktionen 5 und 6 (763 mg Öl) bestanden aus Isomeren-gemisch. Die Fraktionen 7 bis 9 erbrachten 781 mg öliges 117b, Sdp. 130-140°C (Badtemp.)/0.003 Torr.

IR (Film): 1740 (C=O), 699, 752/cm (aromat. CH-Wagging). -
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 8.86 (t, J = 7.0 Hz, CH_3), 8.82 (t, J = 7.0 Hz, CH_3), 7.15 (s, NCH_3), 6.9-5.8 (m, CH_2), 6.52 (d, J = 10.6 Hz, 4-H), 5.97 (q, J = 7.0 Hz, CH_2), 5.36 (d, J = 10.6 Hz, 3-H), 3.0-2.0 (m, 2 C_6H_5).

(KJ 14) 3.632 mg Substanz, 9.488 mg CO_2 , 2.250 mg H_2O ;
6.655 mg Substanz, 0.235 ccm N_2 bei 25°C und 733 Torr;
 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (355.4) Ber. C 70.95 H 7.09 N 3.94
Gef. C 71.29 H 6.93 N 3.90

b. Spaltung von 117a, b mit verd. Salzsäure: 1.21 g des rohen Isomeren-Gemischs, entsprechend einem Gehalt von 3.06 mmol an 117a und 117b, in 15 ml Äthanol wurden mit 10 ml 2N HCl 3 h unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierten 690 mg (81%) 2-Benzoyl-zimtsäure-äthylester (12o) vom Schmp. 94-96°C (Nachweis durch Misch-Schmp.). Man verdünnte die Mutterlauge bis zur Phasentrennung mit Äther und schüttelte noch zweimal mit je 10 ml Äther aus. Nun wurde die wässr. salzsaure Phase i. Vak. bis zur Trockene eingedampft. Es verblieben 280 mg gelbes teilkristallines Produkt. Man versetzte mit 400 mg Natriummethanolat in 10 ml Methanol, wobei sich das Reaktionsgemisch braunrot färbte. Das freie N-Methylhydroxylamin wurde zusammen mit dem Solvens unter 12 Torr und anschließend bei 0.3 Torr bis zur Badtemp. von 60°C abdestilliert (Kühlung der Vorlage mit Trockeneis). Zur methanolischen Lösung des N-Methylhydroxylamins fügte man 650 mg (2.84 mmol) Pikrinsäure und erhitze kurz zum Sieden. Nach Abrotieren des Lösungsmittels erhielt man beim Anreiben mit Äthanol/Petrol-

Äther 346 mg (41%) N-Methylhydroxylammonium-pikrat, das nach zweimaligem Umlösen aus Wasser in gelben Tafeln vom Schmp. 126-130°C (Zers.) kristallisierte und durch Misch-Schmp. identifiziert wurde. Die Darstellung des N-Methylhydroxylamins erfolgte durch Reduktion von Nitromethan (Lit.118); das daraus erhaltene Pikrat schmolz von 126-129°C (Zers.); (Lit.119: 128-130°C).

c. Spaltung von 117a, b bei Raumtemperatur in wässrigem Tetrahydrofuran

α) 272 mg des rohen Isomerengemischs, entsprechend einem Gehalt von 0.686 mmol an 117a, b, wurden in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und langsam mit 4 ml Wasser und 1.00 g konz. Schwefelsäure versetzt. Die klare Lösung bewahrte man 14 d bei Raumtemp. auf. Die Aufarbeitung erfolgte wie üblich durch Verdünnen mit Wasser und Ausäthern. Man erhielt 210 mg farbloses Öl, das beim Anreiben mit Petroläther 128 mg (67%) 120 vom Schmp. 95-97°C ergab (Identifizierung durch Mischprobe).

β) Beim Versuch, 116 unter den eben beschriebenen Bedingungen sauer zu spalten, isolierte man 70% Ausgangsmaterial zurück.

d. Äthanol-Abspaltung aus 117a, b: 258 mg des rohen Isomerengemischs, 0.653 mmol an 117a, b enthaltend, wurden in 5 ml konz. Schwefelsäure unter ständigem Umschwenken zur Lösung gebracht (15 Min.). Nun goß man das braune Reaktionsgemisch in 50 ml Eiswasser, wobei die gelbe Färbung verschwand und ein farbloses Öl abgeschieden wurde. Nach Ausäthern, Trocknen über

Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels erhielt man 200 mg farbloses Öl, aus dem mit Äthanol 129 mg (64%) 116 vom Schmp. 75-77°C kristallisierten (Misch-Schmp. und NMR-Vergleich).

XII. Katalytische Hydrierung der 4-Isoxazoline

A. 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (27)

1. 1.00 g (4.08 mmol) 27 in 20 ml absol. Essigester wurden mit 150 mg Palladium/Aktivkohle als Katalysator hydriert. Nach 10 Min. begann rasche Wasserstoffaufnahme, 175 ccm (7.0 mmol) H_2 in 15 Min. (in weiteren 10 Min. keine Aufnahme mehr). Die Lösung wurde rasch vom Katalysator abfiltriert und mit 10 ml Essigester nachgewaschen. Das Lösungsmittel zog man bei 0°C (Eisbad) und 14 Torr ab (Dauer 2 h). Im öligen Rückstand bestimmte man den Gehalt an Tetrahydroisochinolin (70%) und Acetessigsäure-methylester (86%) NMR-spektroskopisch. Dazu wurden die Maschinenintegrale der Singulettts des H_2C-1 des Tetrahydroisochinolins (τ 5.98), des CH_3CO des Acetessigesters (τ 7.82) und des zugewogenen Standards Tetrachloräthan (τ 4.00) verwendet.

Zur präparativen Aufarbeitung wurde der Rückstand in 20 ml 2N HCl aufgenommen und die saure Lösung viermal mit je 10 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der Ätherphase mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat zog man das Lösungsmittel

ab. Bei einer Badtemp. von 60-80°C/14 Torr gingen 192 mg (41%) einer farblosen Flüssigkeit über, die sich aufgrund identischer IR- und NMR-Spektren als Acetessigsäure-methylester erwies.

Die saure wässr. Phase wurde mit 2N NaOH neutralisiert und erschöpfend ausgeäthert. Nach dem Abziehen des Solvens destillierten bei 40-60°C (Bad)/10⁻³ Torr 310 mg (58%) farbloses Öl, das durch IR- und NMR-Spektrenvergleich als Tetrahydroisochinolin identifiziert wurde.

2. Wiederholte man den unter 1. beschriebenen Versuch und bewahrte dabei die vom Katalysator befreite Lösung vor der Aufarbeitung 3 d bei Raumtemp. auf, so erhielt man nach dem Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer 782 mg gelbes Öl. Die Ausb. (58%) an 3-(1,2,3,4-Tetrahydro-2-isochinoly)crotonsäure-methylester (123) wurde NMR-spektroskopisch bestimmt. Zur Berechnung diente das Singulett der olefinischen Methyl-Gruppe bei τ 7.50 (Standard 1,1,2,2-Tetrachloräthan). Bei einer Badtemp. von 140-170°C/10⁻³ Torr gingen 512 mg (54%) eines gelben Öls über. Aufgrund identischer IR- und NMR-Spektren wurde es als 123 identifiziert. 123 ließ sich unabhängig aus Tetrahydroisochinolin und Tetrolsäure-methylester darstellen (Lit.15).

3. In einem weiteren Versuch hydrierte man ein Gemisch aus 525 mg (4.00 mmol) 3,4-Dihydroisochinolin und 464 mg (4.00 mmol) Acetessigsäure-methylester in 20 ml absol. Essigester in Gegenwart von 150 mg Palladium/Aktivkohle. Dabei wurden in

10 Min. 104 ccm (4.15 mmol) Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 2. beschrieben. Dabei erhielt man 757 mg gelbes Öl, entsprechend 54% 123 (NMR-Analyse).

B. 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (5)

1.00 g (3.26 mmol) 5 in 20 ml absol. Essigester wurden mit Wasserstoff und 150 mg Palladium/Aktivkohle behandelt. In 15 Min. wurden 158 ccm (6.30 mmol) Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abziehen des Essigesters i. Vak. bei Raumtemp. erfolgte die Aufarbeitung wie unter A,1. beschrieben. Man erhielt aus der Neutralphase durch Destillation bei 70-90°C (Bad)/ 10^{-3} Torr 408 mg (71%) Benzoyl-essigsäure-methylester. Als basische Komponente gingen bei 40-60°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr 273 mg (63%) Tetrahydroisochinolin über. Beide Substanzen wurden durch IR- und NMR-Spektrenvergleich identifiziert.

C. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (30) (Lit.15)

1. 2.00 g (6.76 mmol) 30 in 20 ml Methanol nahmen in Gegenwart von 1 g Raney-Nickel in 6 h 484 ccm (19.3 mmol) Wasserstoff auf. Nach Filtrieren und Einengen verblieben 1.68 g farbloses Öl, das bei der Destillation bei 130-150°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr 1.20 g (66%) des öligen, nach einiger Zeit kristallisierenden 2-Benzyl-3-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-methylesters (134)

lieferte; Schmp. 97.5-98.5°C (aus Cyclohexan).

IR (KBr): 3490 (OH), 1728/cm (C=O). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ =
7.3-6.8 (m, CH_2 und 2-H), 6.68 (s, breit, OH), 6.53 (s, CO_2CH_3),
5.20 (mc, 3-H), 3.0-2.6 (m, 2 C_6H_5).

(SP 10) 2.930 mg Substanz, 8.089 mg CO_2 , 1.780 mg H_2O ;

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (270.3) Ber. C 75.53 H 6.71

Gef. C 75.34 H 6.80

Mol.-Masse 268 (osmometr. in Aceton)

2. Unabhängige Synthese: Ausgehend vom α -Brom-hydrozimtsäure-methylester (Lit.120) gelang die Darstellung von 134 über eine Reformatzky-Synthese (Lit.121). 2.68 g geraspелtes Zink, 8.00 g (33.0 mmol) α -Brom-hydrozimtsäure-methylester und 4.35 g (41.0 mmol) Benzaldehyd wurden in 10 ml wasserfreiem Benzol unter Rühren 3 h rückflußgekocht. Man goß in 20 ml 10-proz. Schwefelsäure ein und ätherte erschöpfend aus. Nach Waschen der Ätherphase und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Solvens entfernt und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Bei 150-170°C (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr gingen 7.20 g (80%) 134 über, das beim Anreiben mit Cyclohexan kristallisierte; Schmp. 97-99°C (aus Cyclohexan). IR- und NMR-Spektrum bewiesen die Identität mit dem Hydrierungsprodukt.

D. 2,5-Dimethyl-2-phenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-methylester (29)

Die Lösung von 1.00 g (4.29 mmol) 29 in 20 ml absol. Essigester nahm mit 150 mg Palladium/Aktivkohle als Katalysator in 30 Min. 214 ccm (8.5 mmol) Wasserstoff auf. Wie bei der Hydrierung von 27 (1.) beschrieben, wurde rasch aufgearbeitet. Nach Aufnehmen in 2N HCl und Ausschütteln erhielt man aus den einzelnen Phasen:

Neutralanteil: Bei der Destillation unter 10^{-3} Torr gingen bis Badtemp. 30°C (Kühlung der Vorlage mit Trockeneis) 135 mg (27%) Acetessigsäure-methylester und bei $80-100^{\circ}\text{C}$ (Bad) 282 mg (32%) 2-Benzyl-acetessigsäure-methylester über.

Basischer Anteil: Bei $80-100^{\circ}\text{C}$ (Badtemp.)/12 Torr destillierten 239 mg (46%) N-Methyl-benzylamin in die Vorlage. Die Identität der isolierten Substanzen wurde durch den Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit authent. Präparaten gesichert.

XIII. LiAlH_4 -Reduktion der 4-Isioxazoline

A. 6,10b-Dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (4)

1. Darstellung des 1-Methyl-1,3,4,8b-tetrahydroazirino[2,1-a]isochinolin-1-ylmethanols (141) (Lit.15)

Man suspendierte 400 mg (10.5 mmol) LiAlH_4 in 30 ml absol.

Äther und rührte unter Wasserkühlung 1.20 g (5.19 mmol) 4 in 10 ml absol. Äther in 5 Min. ein. Nach 1,5 h Rückfluß-kochen und Abkühlen wurde mit 0.40 ml Wasser, dann mit 0.30 ml 20-proz. Natronlauge sowie weiteren 1.40 ml Wasser hydrolysiert und noch 1 h gerührt. Nun wurden die Hydroxide abfiltriert, mit Äther gewaschen und vom Lösungsmittel am Rotationsverdampfer befreit. Bei 110-120°C (Badtemp.)/10⁻³ Torr gingen 720 mg (73%) öliges 141 über, das bald kristallisierte. Aus Cyclohexan erhielt man farblose Prismen vom Schmp. 81-82°C.

IR (CCl₄): 3420/cm (OH). - IR (KBr): 755, 701/cm (aromat. CH-Wagging). - ¹H-NMR (CDCl₃): Abb.13.

(MC 203) 3.339 mg Substanz, 9.337 mg CO₂, 2.430 mg H₂O;
3.474 mg Substanz, 0.238 ccm N₂ bei 27°C und 717 Torr;
C₁₂H₁₅NO (189.2) Ber. C 76.15 H 7.99 N 7.40
Gef. C 76.31 H 8.14 N 7.35
Mol.-Masse 194 (osmometr. in Benzol)

2. Umsetzungen mit deuterierten Ausgangsmaterialien (Lit.15)

a. Reduzierte man in 2-Stellung deuteriertes 4 mit LiAlH₄, so enthielt das Produkt (Ausb. 74%) das gesamte Deuterium in der Methylgruppe bei τ 9.07. Das Signal erschien deshalb als Triplett mit J_{H,D} = 1.9 Hz.

b. Nach der Umsetzung von 4 mit LiAlD₄ (Ausb. 79%) fehlten im ¹H-NMR-Spektrum des erhaltenen tricyclischen Aziridins die Signale der Protonen bei τ 6.33 und 6.51. Außerdem enthielt die Methylgruppe jetzt zwei Deuteriumatome. Das verbleibende

Proton absorbiert als breites Singulett.

3. Saure Hydrolyse von 141: 300 mg (1.59 mmol) 141 in 5 ml 2N H₂SO₄ wurden 6 h im Bad von 105-110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen neutralisierte man mit 20-proz. Natronlauge und versetzte mit festem Natriumcarbonat bis zur Sättigung; dabei schied sich ein farbloses Öl ab. Man schüttelte fünfmal mit 10 ml Äther aus und wusch die vereinigten Ätherextrakte dreimal mit je 5 ml Wasser. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abrotieren des Lösungsmittels erhielt man 240 mg gelbliches Öl, das beim Anreiben mit Äther und Abkühlen 165 mg (50%) kristallines 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinoly)-1,2-propandiol (143) vom Schmp. 63-68°C lieferte. Dreimaliges Umlösen aus Äther/Petroläther erbrachte farblose Blättchen vom Schmp. 73-75°C. 143 ließ sich nur dann kristallisieren, wenn man von sehr reinem 141 ausging. Es erwies sich als zweckmäßig, das rohe 141 vor der Umsetzung aus sehr wenig Essigester umzulösen.

IR (KBr): 3380 breit (OH), 3285 scharf (NH), 744/cm (aromat. CH-Wagging). - ¹H-NMR (CDCl₃): Abb.14. - MS (70 eV, 8 kV, 25-30°C): m/e = 207 (0.1%, M⁺), 176 (1%), 132 (100%), 117 (3%), 105 (3%).

(KJ 23) 3.023 mg Substanz, 7.704 mg CO₂, 2.210 mg H₂O;
3.731 mg Substanz, 0.227 ccm N₂ bei 25°C und 718 Torr;
C₁₂H₁₇NO₂ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76
Gef. C 69.55 H 8.18 N 6.60

4. N-Acylierung von 143: 1.00 g (4.83 mmol) 143 in 4.0 ml absol. Methanol wurden unter Stickstoff mit 2.0 ml Acetanhydrid versetzt und 48 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Danach behandelte man mit 30 ml Wasser, rührte 30 Min. und schüttelte die mit Kochsalz gesättigte Lösung dreimal mit je 10 ml Methylenchlorid aus. Die organische Phase wurde zweimal mit je 5 ml 2N Na_2CO_3 gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels und Anreiben des Rückstands mit wenig Essigester kristallisierten 733 mg (61%) 2-(2-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinoly)-1,2-propandiol (144) vom Schmp. 125-128°C. Nach dreimaligem Umlösen aus Essigester erhielt man farblose Blättchen, die bei 129°C schmolzen.

IR (KBr): 3330 (OH), 3215 (OH), 1605/cm (C=O).

(KJ 41) 4.496 mg Substanz, 11.151 mg CO_2 , 3.120 mg H_2O ;
2.979 mg Substanz, 0.147 ccm N_2 bei 23°C und 712 Torr;
 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.3) Ber. C 67.44 H 7.68 N 5.62
Gef. C 67.69 H 7.77 N 5.33

5. Oxidation von 144 mit Perjodsäure

a. 34.1 mg (0.137 mmol) 144 wurden mit 2.00 ml 0.486 M wässr. Perjodsäure versetzt. Die Substanz ging dabei rasch in Lösung. Nach 15 Min. neutralisierte man mit 1.50 g Natriumhydrogencarbonat, setzte 25.0 ml einer 0,1N Na_3AsO_3 und 1 ccm 20-proz. Kaliumjodid-Lösung hinzu. Nach weiteren 10 Min. wurde das nicht umgesetzte Natriumarsenit mit 0,1N Jodlösung titriert. Dem Verbrauch von 2.53 ml 0,1N Jodlösung entsprechen 0.126 mmol Perjodsäure. Der Umsatz betrug somit 92% (Lit.103).

b. Die Bestimmung von Formaldehyd erfolgte direkt in der Oxidationslösung (Lit.122). 50.10 mg (0.201 mmol) 144 wurden mit jeweils 4 ml Wasser, N NaHCO_3 -Lösung und 0,3M HJO_4 -Lösung versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nun gab man 7 ml N HCl und 4 ml 1,2M Na_3AsO_3 -Lösung hinzu. Dabei bildete sich ein gelbbrauner Niederschlag; nach weiterem Rühren wurde die Lösung farblos und klar. Nach Zugabe von 4 ml N Natriumacetat und 160 mg Dimedon in 2 ml Äthanol erhitzte man 10 Min. auf dem Dampfbad. Über Nacht kristallisierten 46.7 mg (80%) farblose Flocken vom Schmp. $184-188^\circ\text{C}$, die nach Umlösen aus Methanol/Wasser von $188-190^\circ\text{C}$ schmolzen. Der Misch-Schmp. wies das isolierte Produkt als Methylen-bis-dimedon aus (Lit.123, Schmp. $191-191.5^\circ\text{C}$).

B. 2-Methyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-1-carbonsäure-methylester (27) (Lit.15)

Man tropfte 870 mg (3.55 mmol) 27, gelöst in 20 ml absol. Äther, in 20 Min. in eine gerührte Suspension von 200 mg (5.26 mmol) LiAlH_4 in 20 ml absol. Äther, kochte 3 h unter Rückfluß und arbeitete, wie bereits beschrieben (vgl. 141), auf. Destillation bei $120-140^\circ\text{C}$ (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr lieferte 620 mg (85%) öliges 1-Äthyl-1,3,4,8b-tetrahydroazirino[2,1-a]isochinolin-1-ylmethanol (142).

IR (CCl_4): $3390/\text{cm}$ (OH. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 9.3-8.3$ (m, CH_2CH_3), $7.7-6.3$ (m, 3- und 4- CH_2), 7.04 (s, 8b-H), 6.22 und 6.49 (AB-Spektrum, $J = 11.5$ Hz, CH_2OH), 5.40 breit (s, OH),

2.85 (s, 4 arom. H).

(SM 2o) 3.602 mg Substanz, 10.112 mg CO₂, 2.670 mg H₂O;

2.740 mg Substanz, 0.167 ccm N₂ bei 25°C und 721 Torr;

C₁₃H₁₇NO (2o3.3) Ber. C 76.81 H 8.43 N 6.89

Gef. C 76.81 H 8.29 N 6.62

Mol.-Masse 207 (osmometr. in Benzol)

C. 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin-
1-carbonsäure-alkylester (5)

1. Methylester 5

a. Umsetzung mit LiAlH₄: Zur Aufschlammung von 500 mg LiAlH₄ (13.2 mmol) in 30 ml absol. Äther wurde in 3 Min. unter Rühren eine Lösung von 2.00 g (6.51 mmol) 5 in 20 ml absol. Äther zugeotropft. Man kochte 6 h unter Rückfluß und fügte dann zur Hydrolyse 0.40 ml Wasser, 0.30 ml 20-proz. Natronlauge und 1.40 ml Wasser hinzu. Nach 1 h Rühren wurden die Hydroxide abfiltriert und dreimal mit je 20 ml Äther und zweimal mit je 20 ml Methylenchlorid gewaschen. Die Lösungsmittel wurden abrotiert und das Produkt unter 0.003 Torr getrocknet. Es verblieben 1.68 g eines blaßgrünen Öls. Das NMR-Spektrum sprach für ein Produktgemisch; es enthielt jedoch keinen Hinweis auf das Aziridin 147. PSC (Benzol/Essigester 7:3, 10 Platten) führte nach dreimaligem Entwickeln zu 7 Zonen. Die Zonen 1, 3, 6, 7 lieferten beim Eluieren mit Methanol keine einheitlichen Substanzen.

2. Zone: 460 mg (25%) (Z)-2-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (148), das nach Umlösen aus Cyclohexan bei 140-145°C schmolz. Nach dreimaligem Umlösen schmolzen die farblosen Prismen von 149-151°C.

IR (KBr): 3290 (OH), 743, 698/cm (aromat. CH-Wagging). -

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.6-6.4 (m, 2 CH₂ des Tetrahydroisochinolin-Rests), 6.00 und 5.63 (AB-Spektrum, J = 12.0 Hz, CH₂-OH), 5.45 (s, 1-H), 3.24 (s, Vinyl-H), 2.85 und 2.63 (2 s, 9 aromat. H).

(KJ 11) 3.696 mg Substanz, 10.403 mg CO₂, 2.220 mg H₂O;

3.366 mg Substanz, 0.163 ccm N₂ bei 24°C und 726 Torr;

C₁₈H₁₉NO₂ (281.3) Ber. C 76.84 H 6.81 N 4.98

Gef. C 76.82 H 6.72 N 5.31

Mol.-Masse 290 (osmometr. in Aceton)

4. Zone: 190 mg (10%) (E)-2-(2-Hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isochinolyl)-3-phenyl-2-propen-1-ol (149), Schmp. 132-135°C (aus Cyclohexan). Fünfmaliges Umlösen aus Cyclohexan erbrachte farblose, feine verfilzte Nadeln vom Schmp. 137-138°C.

IR (KBr): 3390 (OH), 3260 (OH), 750, 739, 695/cm (aromat. CH-Wagging). -

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 7.4-6.3 (m, 2 CH₂ des Tetrahydroisochinolin-Rests), 6.00 und 5.74 (AB-Spektrum, J = 12.5 Hz, CH₂-OH), 4.80 (s, 1-H), 3.15-2.3 (m, 9 aromat. H und Vinyl-H).

(KJ 9) 3.519 mg Substanz, 9.913 mg CO₂, 2.090 mg H₂O;

3.350 mg Substanz, 0.147 ccm N₂ bei 25°C und 722 Torr;

$C_{18}H_{19}NO_2$ (281.3) Ber. C 76.84 H 6.81 N 4.98

Gef. C 76.88 H 6.65 N 4.84

Mol.-Masse 286 (osmometr. in Aceton)

Die äthanolischen Lösungen der Reduktionsprodukte 148 und 149 schieden mit TOLLENS-Reagens (Lit.82) metallisches Silber ab (Nachweis für Hydroxylamine).

5. Zone: 240 mg (15%) öliges 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-isochinolinyl)-1-phenyl-1-propen (150), Sdp. 130-140°C (Badtemp.)/0.003 Torr.

IR (Film): 3330 (NH), 744, 698/cm (aromat. CH-Wagging). - 1H -NMR ($CDCl_3$): τ = 8.21 (d, J $\sim$ 1.1 Hz, CH_3), 7.4-6.5 (m, 2 CH_2 des Tetrahydroisochinolin-Rests), 7.20 (s, NH, mit D_2O austauschbar), 5.34 (s, 1-H), 3.43 (s, Vinyl-H, verbreitert wegen Fernkopplung zu CH_3), 2.85 und 2.75 (je s, 9 aromat. H). - MS (70 eV, 8 kV, 30°C): Tab.13.

(KJ 12) 3.050 mg Substanz, 9.630 mg CO_2 , 2.110 mg H_2O ;

3.382 mg Substanz, 0.169 ccm N_2 bei 24°C und 726 Torr;

$C_{18}H_{19}N$ (249.3) Ber. C 86.70 H 7.68 N 5.62

Gef. C 86.17 H 7.74 N 5.48

In einem weiteren Versuch wurden 600 mg (2.13 mmol) 148 in 15 ml 0,9 M Äther. $LiAlH_4$ (13.5 mmol) 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach der Aufarbeitung erhielt man 362 mg kristallines 148 zurück (NMR-Spektrum). Auch bei zusätzlicher Verstärkung waren keine Signale von 150 erkennbar.

b. Umsetzung mit LiAlD_4 : 1.10 g (3.58 mmol) 5, gelöst in 20 ml absol. Äther, wurden rasch in 13 ml 0,60 M äther. LiAlD_4 -Lösung (7.80 mmol) eingerührt. Weitere Reaktionsbedingungen und Aufarbeitung wie eben beschrieben. Der ^1H -NMR-Vergleich der einzelnen Reduktionsprodukte zeigte jeweils den Deuteriumeinbau an. Zur Kennzeichnung werden die Substanznummern mit D versehen.

148D: 138 mg (14%), Schmp. 146-151°C (aus Cyclohexan). Im ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) fehlten gegenüber 148 das Singulett des Vinyl-H (3.24) sowie das AB-Spektrum der Hydroxymethylen-Protonen (~ 5.63 , 6.00).

149D: 81.5 mg (8%), Schmp. 132-134°C (aus Cyclohexan). Auch hier zeigte das ^1H -NMR-Spektrum den Ersatz der Hydroxymethylen-Protonen (~ 5.74 , 6.00) durch Deuterium an. Für das olefinische Proton ließ sich, da es von den Signalen der aromatischen Wasserstoffe überlagert wurde, keine eindeutige Aussage treffen.

150D: 151 mg (17%). Im ^1H -NMR-Spektrum fehlten die Signale bei ~ 3.43 (olefinisches H), 5.34 (benzylständiges 1-H) und 8.21 (CH_3). Dieser Deuteriumeinbau wurde durch das Massenspektrum bestätigt (vgl. Tab.13).

Setzte man 150D unter den oben beschriebenen Bedingungen mit LiAlH_4 -Lösung um, so erhielt man nach Aufarbeitung und Destillation i. Hochvak. das deuterierte Produkt 150D laut NMR-Spektrum unverändert zurück. Das benzylständige D-Atom muß also im Zuge der Reduktion eingetreten sein.

2. Äthylester 5a

CHRISTL hatte bei der Umsetzung von 5a mit LiAlH_4 nur das Aziridin 147 isoliert (Lit.15). Der Versuch wurde im Hinblick auf die restlichen Produkte wiederholt. Die analytischen und spektralen Daten von 147 (Lit.15) werden mitaufgeführt. 2.00 g (6.23 mmol) 5a wurden mit 100 ml 0,10 M Äther. LiAlH_4 (10.0 mmol) 5 h unter Rückfluß gekocht. Man hydrolysierte, wie früher beschrieben (vgl. LiAlH_4 und 5), und erhielt nach Abziehen des Äthers und Trocknen des Rohprodukts i. Hochvak. 1.67 g Öl. Das NMR-Spektrum enthielt neben den Signalen der bereits isolierten Substanzen (148, 149, 150) auch Absorptionen des Aziridins 147. Die Trennung dieses Gemischs mit PSC lieferte aber nur die bei der Reduktion von 5 beschriebenen Substanzen, nicht jedoch 147, das möglicherweise am Silikagel verändert wurde.

Beim Anreiben des rohen Öls mit Methylenchlorid/Petroläther erhielt man 610 mg kristallines Produkt, das nach dem NMR-Spektrum (CDCl_3) 147 und 148 etwa im Verhältnis 1:1 enthielt. Eine genaue Bestimmung war nicht möglich, da sich die meisten Signale überlagerten. Durch Säulenchromatographie (Florisil, 60-100 mesh) gelang es, die beiden Substanzen zu trennen. Eluieren mit Äther gab 209 mg 148 vom Schmp. $143\text{--}147^\circ\text{C}$; durch NMR-Vergleich identifiziert.

Eluieren mit Methanol erbrachte 223 mg (14%) 1-Benzyl-1,3,4,8b-tetrahydroazirino[2,1-a]isochinolin-1-ylmethanol (147), das nach Umlösen aus Methylenchlorid/Petroläther von $143\text{--}146^\circ\text{C}$ schmolz.

IR (KBr): 3100/cm, breit (OH). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 7.7\text{--}6.5$ (m, 2 CH_2 des Tetrahydroisochinolin-Rests), 7.35 und 7.38 (zentrale Linien eines AB-Systems, die äußeren Linien wegen zu geringer Intensität nicht mehr beobachtbar, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 6.89 (s, 8b-H), 6.66 und 6.40 (AB-Spektrum, $J = 10.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.1-2.5 (m, 9 arom. H).

(MC 215) 2.289 mg Substanz, 6.850 mg CO_2 , 1.430 mg H_2O ;
3.032 mg Substanz, 0.150 ccm N_2 bei 25°C und 717 Torr;
 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$ (265.3) Ber. C 81.47 H 7.22 N 5.28
Gef. C 81.66 H 6.99 N 5.34
Mol.-Masse 274 (osmometr. in Benzol)

Das restliche Öl 982 mg wurde durch PSC (Essigester/Benzol 3:7, 5 Platten, dreimal entwickelt) aufgetrennt. Man erhielt 7 Zonen, wobei nur die Zonen 2-4 definiertes Material lieferten.

2. Zone: 70.0 mg 148, Schmp. $142\text{--}147^\circ\text{C}$ (aus Cyclohexan), Identifizierung durch IR-Vergleich; Gesamtausb. 279 mg (16%).

3. Zone: 103 mg gelbes Öl, das mit Cyclohexan 34.2 mg (2%) kristallines 149 erbrachte, Schmp. $133\text{--}135^\circ\text{C}$ nach Umlösen aus Cyclohexan; Identifizierung durch IR-Vergleich.

4. Zone: 148 mg (10%) öliges 150, anhand des NMR-Spektrums identifiziert.

3. Isopropylester 5b

2.10 g (6.27 mmol) 5b wurden mit 20 ml 0,53 M äther. LiAlH_4 (10.6 mmol) 5 h unter Rückfluß gekocht. Man isolierte nach

Üblicher Aufarbeitung 1.33 g teils kristallines, teils öliges Produkt. Beim Anreiben mit Methylenchlorid/Petroläther erhielt man 585 mg Kristalle, die nach NMR-Spektrum (CDCl_3) aus 147 und 148 etwa im Verhältnis 5:1 bestanden; sich überlagernde Signale vereitelten eine genaue Bestimmung. Kristallines Produkt und restliches Öl (610 mg) wurden wie oben beschrieben durch Säulenchromatographie an Florisil bzw. durch PSC getrennt. Die Identifizierung der einzelnen Substanzen erfolgte durch NMR- (147, 150) oder IR-Spektrenvergleich (148, 149).

147: 365 mg (22%), Schmp. 143-147°C (aus CCl_4).

148: 57.6 mg (Säule), Schmp. 147-150°C (aus Cyclohexan);
28.4 mg (PSC), Schmp. 140-146°C, zusammen 86.0 mg (5%).

149: 17.3 mg (1%), Schmp. 131-134°C (aus Cyclohexan).

150: 64.7 mg (4%).

D. 2-Phenyl-6,10b-dihydro-5H-isoxazolo[3,2-a]isochinolin (28)

311 mg (1.25 mmol) 28, gelöst in 10 ml absol. Äther, wurden rasch zu 5.0 ml 0,83 M Äther. LiAlH_4 (4.15 mmol LiAlH_4) hinzugegossen. Die Lösung kochte man 2 h am Rückfluß und hydrolysierte anschließend wie üblich. Nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Methylenchlorid und Abziehen der Lösungsmittels erhielt man 253 mg (81%) des kristallinen Ausgangsmaterials vom Schmp. 98-100°C (aus Methanol) zurück. Die Identifizierung erfolgte durch Misch-Schmp. Das Isoxazolin 28 ist somit resistent gegenüber dem komplexen Hydrid.

E. 2,5-Dimethyl-3-phenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-methyl-
ester (29) (Lit.15)

Zur gerührten Suspension von 400 mg (10.5 mmol) LiAlH_4 in 30 ml absol. Äther ließ man in 5 Min. 2.00 g (8.60 mmol) 29 in 20 ml Äther tropfen. Nun wurde 3 h unter Rückfluß gekocht und anschließend wie üblich hydrolysiert. Entfernen des Solvens erbrachte gelbliche Kristalle. Umlösen aus Cyclohexan lieferte 370 mg (20%) 4-Hydroxymethyl-2,5-dimethyl-3-phenyl-4-isoxazolin (153) farbloser Spieße vom Schmp. 105°C . Der Mutterlaugenrückstand wurde bei $100-125^\circ\text{C}$ (Badtemp.)/ 10^{-3} Torr destilliert, wobei weitere 560 mg (31%) 153 als farblose, bald erstarrende Flüssigkeit übergingen.

IR (KBr): 3300 (OH), 1710 (C=C), 764, 711/cm (C_6H_5). - IR (CCl_4): 3614/cm (OH). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 8.20$ (s, breit, OH), 8.12 (d, $J \sim 1$ Hz, CH_3), 7.14 (s, NCH_3), 6.20 und 5.92 (AB-Spektrum, $J = 12.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.29 (s, verbreitert, 3-H). - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): vom ABX-Spektrum der $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe tritt der AB-Teil bei 6.40 und 5.99 auf (8 Linien, CH_2 ; die beiden vic. CH-OH-Kopplungen betragen 3.5 und 6.4 Hz), X-Teil bei 5.44 (4 Linien, OH).

(SM) 4.583 mg Substanz, 11.768 mg CO_2 , 3.000 mg H_2O ;
2.592 mg Substanz, 0.163 ccm N_2 bei 25°C und 724 Torr;
 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (205.3) Ber. C 70.22 H 7.37 N 6.82
Gef. C 70.07 H 7.32 N 6.86
Mol.-Masse 210 (osmometr. in Benzol)

F. 2-Methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin-4-carbonsäure-
alkylester

1. Methylester 3o (Lit.15)

Zu 100 mg (2.63 mmol) LiAlH_4 , suspendiert in 30 ml absol. Äther, wurden 500 mg (1.70 mmol) 3o hinzugegeben und unter Rühren 3 h am Rückflußkühler gekocht. Dann hydrolysierte man mit 0.10 ml Wasser, 0.07 ml 20-proz. Natronlauge und 0.35 ml Wasser und rührte noch 1 h. Nach Filtrieren, Waschen und Einengen der Lösung verblieben farblose Kristalle. Umlösen aus Cyclohexan erbrachte 330 mg (72%) 4-Hydroxymethyl-2-methyl-3,5-diphenyl-4-isoxazolin (154) vom Schmp. $119-123^\circ\text{C}$. Weiteres Umlösen lieferte farblose Nadeln, die bei $124-125^\circ\text{C}$ schmolzen.

IR (KBr): 3240 (OH), 1680 (C=C), 772, 753, 706, 699/cm (aromat. CH-Wagging). - IR (CCl_4 , verd.): 3610/cm (OH). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): τ = 8.25 (s, breit, OH), 7.02 (s, NCH_3), 5.93 und 5.62 (AB-Spektrum, J = 12.5 Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.07 (s, 3-H), 2.8-2.2 (m, 2 C_6H_5). - $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): ABX-Spektrum für $\text{CH}_2\text{-OH}$ -Gruppe bei 6.14 und 5.73 (8 Linien, CH_2 , die beiden vic. CH-OH-Kopplungen betragen 4.1 und 6.0 Hz) sowie 5.13 (4 Linien, OH).

(SM 25) 2.564 mg Substanz, 7.172 mg CO_2 , 1.460 mg H_2O ;
3.174 mg Substanz, 0.147 ccm N_2 bei 24°C und 726 Torr;
 $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (267.3) Ber. C 76.38 H 6.41 N 5.24
Gef. C 76.33 H 6.37 N 5.08
Mol.-Masse 261 (osmometr. in Aceton)

Bei der Umsetzung von 3o mit LiAlD_4 wurden in 154 (61%) nur die Hydroxymethylen-Protonen durch Deuterium ersetzt.

2. Äthylester 116

Zu einer Aufschlammung von 1.28 g (33.7 mmol) LiAlH_4 in 250 ml absol. Äther wurden 13.0 g (42.1 mmol) 116, gelöst in 150 ml Äther, in 15 Min. zugetropft. Das Gemisch wurde 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen setzte man zur Hydrolyse 1.50 ml Wasser, 1.00 ml 20-proz. Natronlauge und 7.00 ml Wasser zu und rührte noch 12 h. Nach Filtrieren, Waschen mit Äther und Einengen verblieb ein farbloses Produkt von uneinheitlicher Kristallform. Durch Umlösen aus Cyclohexan erhielt man 6.82 g eines aus zwei Produkten bestehenden Gemischs, das von 111-119°C schmolz. Beim Einengen der Mutterlauge kristallisierten 1.23 g 154 vom Schmp. 116-121°C, das nach weiterem Umlösen aus Cyclohexan von 123-125°C schmolz (NMR-Vergleich).

2.00 g des umgelösten Gemischs wurden mit PSC (Benzol/Essigester 7:3, 10 Platten, dreimal entwickelt) getrennt, dabei erhielt man 2 Zonen (Elution mit Methanol).

1. Zone: 1.38 g 154, Schmp. 123-125°C (aus Cyclohexan), Ausb. (bezogen auf den Gesamtansatz) 51%.

2. Zone: 480 mg 2-[α -(N-Methylhydroxyamino)benzyl]-3-phenyl-2-propen-1-ol (155), Schmp. 137-138°C (aus Methanol), Ausb. (bezogen auf den Gesamtansatz) 14%.

IR (KBr): 3350 (OH), 3250 (OH), 759, 737, 711, 696/cm (aromat. CH-Wagging). - ^1H -NMR (D_6 -DMSO): Abb.15.

(KJ 1) 4.491 mg Substanz, 12.480 mg CO₂, 2.790 mg H₂O;
2.881 mg Substanz, 0.134 ccm N₂ bei 24°C und 730 Torr;
C₁₇H₁₉NO₂ (269.3) Ber. C 75.81 H 7.11 N 5.20
Gef. C 75.84 H 6.95 N 5.13
Mol.-Masse 270 (osmometr. in Aceton)

Um die Hydroxylamin-Gruppierung nachzuweisen, wurde eine äthanolische Lösung von 155 zu TOLLENS-Reagens (Lit.82) hinzugegeben; es schied sich augenblicklich ein kräftiger Silberspiegel ab.

Wiederholte man die Umsetzung ausgehend von 3.40 g (11.0 mmol) 116 und 320 mg (7.62 mmol) LiAlD₄, so ließ sich 155D in 13-proz. Ausb. isolieren (Schmp. 134-136°C). Das basische 155D wurde dabei durch saures Ausschütteln der äther. Reaktionslösung von 154D abgetrennt. 154D war jedoch unter diesen Bedingungen nicht stabil und konnte bei der sauren Aufarbeitung nicht gefaßt werden. Der Vergleich der ¹H-NMR-Spektren zeigte den Deuteriumeinbau in 155 an. Die Hydroxymethylen-Protonen (τ 6.02 und 5.62) sowie das olefinische Proton (3.20) fehlten im Spektrum von 155D.

3. Isopropylester

2.00 g (6.19 mmol) des öligen Isopropylesters, gelöst in 20 ml absol. Äther, wurden in 5 Min. zu 12 ml einer 0,90 M Äther. LiAlH₄ (10.8 mmol) hinzugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nun 5 h unter Rückfluß gekocht und wie unter 1. beschrieben aufgearbeitet. PSC des öligen Rückstands (1.20 g) führte zu 351 mg

(21%) 154 (Zone 2) und 238 mg (14%) 155 (Zone 3). Die Substanzen wurden durch Misch-Schmp. identifiziert. Die Zonen 1 und 4 beinhalten nicht identifizierbare Öle.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Die thermischen Umlagerungen der 4-Isoxazoline verlaufen unter Ringkontraktion zum thermodynamisch stabileren Acylaziridin. Die Ringöffnung zum Azomethin-ylid ist ein weiterer Folgeschritt dieser Isomerisierung. Als reaktive Zwischenstufe ist der 1,3-Dipol Ausgangspunkt für mögliche Reaktionsverzweigungen. Die Bildung von Dimeren wurde nur in der 3,4-Dihydroisochinolin-Reihe beobachtet. Erneuter 1,5-Ringschluß des Acyl-azomethin-ylids zum 4-Oxazolin trat dagegen bei den Addukten des C,N-Diphenylnitrons bevorzugt auf.
2. C-Benzoyl-N-phenyl-nitron ließ sich mit Phenylacetylen zum literaturbekannten 2,3-Dibenzoyl-1-phenyl-aziridin umsetzen, ohne daß das Isoxazolin faßbar war.
3. Ob der erste Schritt der Umlagerung als Synchronprozeß verläuft oder ob eine biradikalische Zwischenstufe auftritt, läßt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht entscheiden.
4. Cycloadditionen des kristallinen Azomethin-ylids 8 führten zu labilen Addukten. Mit Norbornen und Acetylendicarbonsäuredimethylester wurden Folgeprodukte isoliert. Ausgehend vom

3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid-Addukt 5 des Phenylpropiol-säure-methylesters erhielt man über die in situ-Reaktion des Azomethin-ylids mit Norbornen und Acenaphtylen die erwarteten 1:1 Addukte.

5. Zwischen 4-Oxazolinen und den entsprechenden ringgeöffneten Azomethin-yliden besteht ein mobiles Gleichgewicht. Die 4-Oxazoline 38, 39 und 40 lieferten Cycloaddukte an Acetylen-dicarbonester. Für die Aromatisierung des 2-Benzoyl-1-methyl-5-phenyl-3-pyrrolin-2,3,4-tricarbonsäure-trimethylesters (91) zum 1-Methyl-5-phenyl-2,3,4-pyrrol-tricarbonsäure-trimethylester (97) wurde eine Autoxidation wahrscheinlich gemacht; Perbenzoesäure war nachweisbar.
6. Am Beispiel des 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid-Addukts an Phenylacetylen 28 konnte neben der thermischen Isomerisierung eine von Basen und Säuren induzierte Ringöffnung zum Enamin- β -Keton beobachtet werden.
7. Die katalytischen Hydrierungen der 4-Isoxazoline verlaufen unter rascher Hydrogenolyse der NO-Bindung. Die Folgeprodukte dieser Reaktion eignen sich zum Nachweis der Additionsrichtung von Nitron und Alkin.
8. Bei den LiAlH_4 -Reduktionen der 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid-Addukte an Acetylen-carbonsäureester erhielt man

Reduktionsprodukte, deren analytische und spektrale Daten am besten mit Aziridin-Strukturen zu vereinbaren sind. Die säurekatalysierte CN-Ringöffnung des 1-Methyl-1,3,4,8b-tetrahydroazirino[2,1-a]isochinolin-1-ylmethanols (141) stützt diese Zuordnung.

9. Der formulierte Bildungsmechanismus für die Aziridin-Derivate stimmt mit dem Deuteriumeinbau bei der Umsetzung mit LiAlD_4 überein. Der Reaktivitätsunterschied zwischen den Propiolsäure- und Phenylpropiolsäure-methylester-Addukten (4,5) gegenüber LiAlH_4 sowie die Abhängigkeit der Aziridin-Bildung von der Alkoholkomponente in den Phenylpropiolsäureester-Addukten bieten weitere Argumente. Die Stabilität des Phenylacetylen-Addukts (28) gegenüber LiAlH_4 sowie die bei der Reduktion der monocyclischen 4-Isoxazoline 29, 30 isolierten 4-Hydroxymethyl-4-isoxazoline (153, 154) zeigen die Bedeutung des α,β -ungesättigten Carbonester-Systems für den Reaktionsablauf.

LITERATURVERZEICHNIS

1. R.HUISGEN, R.GRASHEY und J.SAUER in S.PATAI "The Chemistry of Alkenes" S.739, Wiley, London-New York-Sidney 1964.
2. Klassifizierung: R.HUISGEN, Angew.Chem. 80, 329 (1968).
3. R.HUISGEN, Angew.Chem. 75, 604, 742 (1963).
4. R.HUISGEN, W.SCHEER und H.HUBER, J.Am.Chem.Soc. 89, 1753 (1967); J.H.HALL, R.HUISGEN, C.H.ROSS und W.SCHEER, J.C.S. Chem.Comm. 1971, 1188.
5. R.B.WOODWARD und R.HOFFMANN, Angew.Chem. 81, 797 (1969).
6. E.BECKMANN, Ber.Deut.Chem.Ges. 23, 1680, 3331 (1890); 27, 1957 (1894).
7. R.HUISGEN, Proc.Chem.Soc. (London) 1961, 357.
8. a) R.HUISGEN, R.GRASHEY, H.HAUCK und H.SEIDL, Chem.Ber. 101, 2043 (1968);
b) R.HUISGEN, R.GRASHEY, H.SEIDL und H.HAUCK, ebenda 101, 2559 (1968);
c) R.HUISGEN, H.HAUCK, R.GRASHEY und H.SEIDL, ebenda 101, 2568 (1968);
d) R.HUISGEN, H.HAUCK, R.GRASHEY und H.SEIDL, ebenda 102, 736 (1969);
e) H.SEIDL, R.HUISGEN und R.GRASHEY, ebenda 102, 926 (1969).
9. J.SIMS und K.N.HOUK, J.Am.Chem.Soc. 95, 5798 (1973).
10. H.SEIDL, R.HUISGEN und R.KNORR, Chem.Ber. 102, 904 (1969).
11. R.SUSTMANN, Tetrahedron Lett. 1971, 2717; R.SUSTMANN und H.TRILL, Angew.Chem. 84, 887 (1972).
12. J.BASTIDE, N.EL GHANDOUR und O.HENRI-ROUSSEAU, Tetrahedron Lett. 1972, 4225; Bull.Soc.Chim.Fr. 1973, 2290; J.BASTIDE und O.HENRI-ROUSSEAU, ebenda 1973, 2294.

13. K.N.HOUK, J.SIMS, R.E.DUKE, R.W.STROZIER und J.K.GEORGE, J.Am.Chem.Soc. 95, 7287 (1973); K.N.HOUK, J.SIMS, C.R. WATTS und L.J.LUSKUS, ebenda 95, 7301 (1973).
14. H.SEIDL und R.HUISGEN, Tetrahedron Lett. 1963, 2019.
15. M.CHRISTL, Versuche München 1969/70, unveröffentlicht.
16. S.TAKAHASHI und H.KANŌ, J.Org.Chem. 30, 1118 (1965).
17. S.TAKAHASHI und H.KANŌ, Chem.Pharm.Bull. 12, 1290 (1964).
18. R.M.ACHESON, A.S.BAILEY und I.A.SELBY, J.Chem.Soc.C 1967, 2066.
19. R.HUISGEN, H.SEIDL und J.WULFF, Chem.Ber. 102, 915 (1969).
20. R.GRIGG, J.C.S. Chem.Comm. 17, 607 (1966).
21. A.R.GAGNEUX und R.GÖSCHKE, Tetrahedron Lett. 1966, 5451.
22. J.E.BALDWIN, R.G.PUDUSSERY, A.K.QURESHI und B.SKLARZ, J.Am.Chem.Soc. 90, 5325 (1968).
23. V.A.TARTAKOVSKII, Qu.LUK'YANOV und S.S.NOVIKOV, Dokl. Akad.Nauk S.S.S.R. Ser.Khim. 178, 123 (1968).
24. R.HUISGEN, R.GRASHEY und E.STEINGRUBER, Tetrahedron Lett. 1963, 1441.
25. V.BOEKELHEIDE und K.FAHRENHOLTZ, J.Am.Chem.Soc. 83, 458 (1961).
26. C.A.HENRICK, E.RITCHIE und W.C.TAYLOR, Aust.J.Chem. 20, 2467 (1967).
27. F.KRÖHNKE und W.ZECHER, Chem.Ber. 95, 1128 (1962); H. AHLBRECHT, J.FRÜHLICH, U.HABERMALZ und F.KRÖHNKE, Tetrahedron Lett. 1967, 3649.
28. N.BASKETTER und A.O.PLUNKETT, J.C.S.Chem.Comm. 1971, 1578.
29. Y.KOBAYASHI, T.KUTSUMA und Y.SEKINE, Tetrahedron Lett. 1972, 3325.
30. A.R.KATRITZKY und Y.TAKEUCHI, J.Chem.Soc.C 1971, 874.

31. R.HUISGEN, H.GOTTHARDT, H.O.BAYER und F.C.SCHAEFER, Angew. Chem. 76, 185 (1964); H.O.BAYER, R.HUISGEN, R.KNORR und F.C.SCHAEFER, Chem.Ber. 103, 2581 (1970).
32. R.HUISGEN, W.SCHEER, G.SZEIMIES und H.HUBER, Tetrahedron Lett. 1966, 397.
33. R.HUISGEN und H.MÄDER, J.Am.Chem.Soc. 93, 1777 (1971); H.HERMANN, R.HUISGEN und H.MÄDER, ebenda 93, 1779 (1971).
34. a) I.ADACHI, K.HARADA und H.KANŌ, Tetrahedron Lett. 1969, 4875;
b) I.ADACHI, K.HARADA, R.MIYAZAKI und H.KANŌ, Chem. Pharm.Bull. 22, 61 (1974);
c) I.ADACHI, R.MIYAZAKI und H.KANŌ, ebenda 22, 70 (1974).
35. Darstellung: D.B.KILIAN, G.F.HENNION und J.A.NIEUWLAND, J.Am.Chem.Soc. 57, 544 (1935).
36. C.PASCUAL, J.MEIER und W.SIMON, Helv.Chim.Acta 49, 164 (1966).
37. R.HUISGEN, H.HAUCK, H.SEIDL und M.BURGER, Chem.Ber. 102, 1117 (1969).
38. R.E.LUTZ, T.AMACKEK, S.M.KING und N.H.SHEARER, J.Org. Chem. 15, 181 (1950).
39. A.B.TURNER, H.W.HEINE, J.IRVING und J.B.BUSH, J.Am.Chem. Soc. 87, 1050 (1965).
40. C.REICHARDT und K.DIMROTH, Fortschr.Chem.Forsch. 11, 1 (1968).
41. G.DALLAS, J.W.LOWN und J.P.MOSER, J.Chem.Soc.C 1970, 2383.
42. HIGH RESOLUTION NMR, Spectra Catalog, Varian Associates 1963, Spektrum Nr.565.
43. R.HUISGEN, K.HERBIG, A.SIEGL und H.HUBER, Chem.Ber. 99, 2526 (1966).
44. M.FLEISCHER, Liebigs Ann.Chem. 138, 225 (1866).

45. a) E.STEINGRUBER, Dissertation Univ.München, 1964;
b) E.STEINGRUBER, Versuche München 1965, unveröffentlicht.
46. a) F.KRÖHNKE und W.FRIEDRICH, Chem.Ber. 96, 1195 (1963);
b) W.FRIEDRICH, H.KEHR, F.KRÖHNKE und P.SCHILLER, ebenda 98, 3808 (1965);
c) J.FRÜHLICH, U.HABERMALZ und F.KRÖHNKE, Tetrahedron Lett. 1970, 271.
47. J.METZGER, H.LARIVE, R.DENNILAULER, R.BARALLE und C.GAURAT, Bull.Soc.Chim.Fr. 1964, 2857.
48. D.H.WILLIAMS und J.FLEMING, Spektroskopische Methoden in der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968, S.25.
49. Organic Electronic Spectral Data, 1946-1952, M.J.KAMLET, Interscience Publishers, S.189.
50. J.KUTHAN, J.PALECEK und L.MUSIL, Z.Chem. 8, 229 (1968);
J.HUDEC, J.C.S. Chem.Comm. 1970, 829.
51. T.L.COTTRELL, "The Strengths of Chemical Bonds", Butterworth London, 2nd ed. 1958; L.PAULING "The Nature of the Chemical Bond", Cornell University Press, Ithaca, New York, 3rd ed. 1960.
52. C.G.OVERBERGER und A.E.BORCHERT, J.Am.Chem.Soc. 82, 1007 (1960).
53. C.L.WILSON, J.Chem.Soc. 1967, 58.
54. P.CARAMELLA, R.HUISGEN und B.SCHMOLKE, J.Am.Chem.Soc. 96, 1168 (1974).
55. J.MULZER, Dissertation, Universität München 1974.
56. R.GREE, Dissertation, Universität Rennes 1972.
57. a) J.M.LEHN, Fort.Chem.Forsch. 15, 311 (1970);
b) A.RAUK, L.C.ALLEN und K.MISLOW, Angew.Chem., Int.Ed. 9, 400 (1970).

58. R.GREE, F.TONNARD und R.CARRIE, Tetrahedron Lett. 1973, 453.
59. J.A.BERSON und L.SALEM, J.Am.Chem.Soc. 94, 8917 (1972).
60. J.A.KERR, Chem.Rev. 66, 465 (1966).
61. S.W.BENSON, Thermochemical Kinetics, John Wiley and Sons, Inc., New York-London-Sidney 1968, S.215.
62. R.B.WOODWARD und R.HOFFMANN, J.Am.Chem.Soc. 87, 395 (1965).
63. A.FISCHER, G.J.LEARY, R.D.TOPSON und J.BAUGHAM, J.Chem. Soc. B 1966, 782.
64. H.REIMLINGER, Chem.Ber. 103, 1900 (1970).
65. A.PADWA und E.CHEN, J.Org.Chem. 39, 1976 (1974).
66. E.F.ULLMAN und B.SINGH, J.Am.Chem.Soc. 89, 6911 (1967); 88, 1844 (1966).
67. H.TIEFENTHALER, W.DORSCHLEN, H.GOTH und H.SCHMID, Helv. Chim.Acta 50, 2244 (1967).
68. G.SCHMIDT, H.U.STRACKE und E.WINTERFELDT, Chem.Ber. 103, 3196 (1970).
69. R.SUSTMANN, R.HUISGEN und H.HUBER, Chem.Ber. 100, 1802 (1967).
70. W.J.LINN, C.W.WEBSTER und R.E.BENSON, J.Am.Chem.Soc. 87, 3651 (1965).
71. V.BOEKELHEIDE und N.A.FEDORUK, J.Am.Chem.Soc. 90, 3830 (1968).
72. a) I.ZUGRAVESCU, E.RUCINSCHI und G.SURPATEANU, Tetrahedron Lett. 1970, 941;
b) C.LEONTE und I.ZUGRAVESCU, Tetrahedron Lett. 1972, 2029.
73. T.KUTSUMA, K.FUJIYAMA und Y.KOBAYASHI, Chem.Pharm.Bull. 20, 1809 (1972).
74. H.GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973, a) S.94; b) S.104.

75. P.B.WOLLER und N.H.CROMWELL, J.Org.Chem. 35, 888 (1970).
76. R.HUISGEN und H.GOTTHARDT, Chem.Ber. 101, 1059 (1968).
77. H.MÄDER, Dissertation, Universität München 1971.
78. H.DUEWELL, unveröffentlichte Versuche, München 1970.
79. J.W.LOWN und R.H.SMALLEY, Tetrahedron Lett. 1969, 169.
80. a) F.TEXTIER und R.CARRIE, Bull.Soc.Chim.Fr. 1971, 4119;
b) M.VAULTIER, R.DANION-BOUGOT, D.DANION, J.HAMELIN und
R.CARRIE, Tetrahedron Lett. 1973, 1923.
81. G.D.JOHNSON, J.Am.Chem.Soc. 75, 2720 (1953).
82. Nach R.L.SHRINER, R.C.FUSON, D.Y.CURTIN "Systematic Identification of Organic Compounds", Wiley and Sons, New York 1966.
83. T.J.BATTERHAM, N.V.RIGGS, A.V.ROBERTSON und W.R.J.SIMPSON, Aust.J.Chem. 22, 725 (1969).
84. K.BUNGE, R.HUISGEN, R.RAAB und H.STANGL, Chem.Ber. 105, 1279 (1972).
85. a) O.HINSBERG, Ber.Deut.Chem.Ges. 43, 289 (1910);
b) L.HORNER und E.JÜRGENS, Chem.Ber. 90, 2184 (1957).
86. G.J.POOS, G.E.ARTH, R.E.BEYLER und L.H.SARETT, J.Am.Chem.Soc. 75, 422 (1953).
87. R.GRASHEY, Habilitationsschrift, Universität München 1965;
R.SCHIFFER, Dissertation, Universität München 1966.
88. L.CLAISEN, Ber.Deut.Chem.Ges. 24, 3900, 3916 (1891).
89. G.STAGNO d'ALCONTRES, Gazz.Chim.Ital. 80, 441 (1950).
90. D.L.OSTERCAMP, J.Org.Chem. 30, 1169 (1965).
91. H.F.HOLTZCLAW jr., J.P.COLLMAN und R.M.ALIRE, J.Am.Chem.Soc. 80, 1100 (1958).
92. J.DABROWSKI und U.DABROWSKA, Chem.Ber. 101, 2365 (1968).
93. S.RUHEMANN, J.Chem.Soc. 83, 720 (1903).
94. O.KUCKERT, Ber.Deut.Chem.Ges. 18, 618 (1885).

95. R.MÜHLAU, Ber.Deut.Chem.Ges. 27, 3377 (1894).
96. N.G.GAYLORD, Reduction with Complex Metal Hydrides, Interscience Publishers, Inc., New York 1956.
97. K.KITAHONOKI, K.KOTERA, Y.MATSUKAWA, S.MIYAZAKI, T.OKADA, H.TAKAHASHI und Y.TAKANO, Tetrahedron Lett. 1965, 1059.
98. a) K.KOTERA, M.MOTOMURA, S.MIYAZAKI, T.OKADA und Y.MATSUKAWA, Tetrahedron 24, 1727 (1968);
b) K.KOTERA, S.MIYAZAKI, H.TAKAHASHI, T.OKADA und K.KITAHONOKI, ebenda 24, 3681 (1968);
c) K.KITAHONOKI, Y.TAKANO und H.TAKAHASHI, ebenda 24, 4605 (1968);
d) K.KOTERA, T.OKADA und S.MIYAZAKI, ebenda 24, 5677 (1968);
e) K.KOTERA, Y.MATSUKAWA, H.TAKAHASHI, T.OKADA und K.KITAHONOKI, ebenda 24, 6177 (1968).
99. K.KOTERA, Y.TAKANO, A.MATSUURA und K.KITAHONOKI, Tetrahedron Lett. 1968, 5759.
100. B.SKILARZ, Quart.Rev. (London) 21, 3 (1967).
101. C.NIEMANN und J.T.HAYS, J.Am.Chem.Soc. 62, 2960 (1940).
102. F.ZUCKERKANDL und L.MESSINER-KLEBERMASS, Biochem.Z. 235, 19 (1931).
103. E.L.JACKSON, Org.Reactions 2, 341 (1947).
104. K.KOTERA, Y.TAKANO, A.MATSUURA und K.KITAHONOKI, Tetrahedron 26, 539 (1970).
105. J.A.POPLE, W.G.SCHNEIDER, H.J.BERNSTEIN, High-Resolution, Nuclear Magnetic Resonanz, McGraw-Hill Book Company, New York 1959, S.239.
106. A.HAJOS, Komplexe Hydride und ihre Anwendung in der Organischen Chemie, VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966, S.333.
107. O.L.CHAPMAN und R.W.KING, J.Am.Chem.Soc. 86, 1256 (1964).

108. a) J.G. TRAYNHAM und G.A. KNESEL, J. Am. Chem. Soc. 87, 4220 (1965);
b) R.J. BASS und M.J. SEWELL, Tetrahedron Lett. 1969, 1941.
109. W. BUNGE in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), G. Thieme Verlag, Stuttgart 1959, Bd. I/2, S. 765.
110. A. WEISSBERGER und E.S. PROSKAUER, "Organic Solvents", Interscience Publishers, Inc., New York 1955.
111. a) E. SCHMITZ und A. RIECHE, Chem. Ber. 89, 1254 (1956);
b) E. SCHMITZ, ebenda 91, 1133 (1958);
c) Mitteilung von G. BALOGH, München 1964.
112. O.L. BRADY, F.P. DUNN, R.F. GOLDSTEIN, J. Chem. Soc. 1926, 2386.
113. I. BRÜNNING, R. GRASHEY, H. HAUCK, R. HUISGEN und H. SEIDL, Org. Synth. 46, 127 (1966).
114. F.H. HUNTRESS, T.E. LESSLIE und J. BORNSTEIN, Org. Synth. 32, 55 (1952).
115. M. REIMER, J. Am. Chem. Soc. 64, 2510 (1942).
116. F. FEIST, Liebigs Ann. Chem. 345, 110 (1904).
117. E.C. TAYLOR, R.L. ROBEY und A. McKILLOP, Angew. Chem. 2, 60 (1972).
118. E. BECKMANN, Liebigs Ann. Chem. 365, 204 (1909).
119. C. KJELLIN, Chem. Ber. 26, 2383 (1893).
120. E. FISCHER, Ber. Deut. Chem. Ges. 37, 3062 (1904);
E. FISCHER und H. CARL, ebenda 39, 3996 (1906).
121. R.L. SHRINER, Org. Reactions 1, 17 (1960).
122. R.E. REEVES, J. Am. Chem. Soc. 63, 1476 (1941).
123. E.L. HORNING und M.G. HORNING, J. Org. Chem. 11, 95 (1946).

Lebenslauf

Am 14. Dezember 1945 wurde ich als Sohn des Handelsvertreters Karl Niklas und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Binner, in Starnberg geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule trat ich 1956 in die Oberrealschule in Starnberg ein. Dort erwarb ich 1965 das Reifezeugnis.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich im Februar 1968 die Diplomchemiker-Vorprüfung, im Oktober 1970 den mündlichen Teil der Diplomchemiker-Hauptprüfung ab. Seit November 1970 arbeitete ich unter Anleitung von Herrn Prof.Dr. R.Huisgen an der vorliegenden Diplom- und Doktorarbeit. Ab Oktober 1971 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft beschäftigt; seit Januar 1973 verwaltete ich die Stelle eines wissenschaftlichen Assistenten.

